AUS DER KLINIK
FÜR TIERGEBURTSHILFE UND KLAUENTIERKRANKHEITEN
DER VETERINÄRMEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN
DIREKTOR: PROF. DR. H. J. HEIDRICH

Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit des langwirkenden Sulfonamides Sulfamethoxypyridazin „LEDERKYN" bei Kälbern

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Karin Dehrmann
Tierärztin aus Gleiwitz

Berlin 1962

Journal-Nr. 370

AUS DER KLINIK
FÜR TIERGEBURTSHILFE UND KLAUENTIERKRANKHEITEN
DER VETERINÄRMEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN
DIREKTOR: PROF. DR. H. J. HEIDRICH

Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit des langwirkenden Sulfonamides Sulfamethoxypyridazin „LEDERKYN" bei Kälbern

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Karin Dehrmann
Tierärztin aus Gleiwitz

Berlin 1962

Journal-Nr. 370

Gedruckt mit Genehmigung
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Prof. Dr. L. F. Müller

Referent: Prof. Dr. H. J. Heidrich

Korreferent: Prof. Dr. Dr. Dr. G. Schützler

Tag der Promotion: 23. Februar 1962

Herrn Professor Dr. Heidrich danke ich für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. Mülling bin ich für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und für die Beratung bei der Abfassung der Dissertation zu Dank verpflichtet.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Literaturübersicht	3
I. Chemische und physikalische Eigenschaften des SMP	3
II. Pharmakologische Eigenschaften	3
1. Applikationsweise und Resorption	3
2. Proteinbindung und Diffusion in Gewebe und Körperflüssigkeiten	4
3. Abbau und Ausscheidung	5
4. Therapeutischer Blutspiegel	6
5. Blutspiegelwerte und Dosierung	7
6. Antibakterielle Wirksamkeit	8
7. Nebenwirkungen	9
III. Klinische Anwendung	10
C. Eigene Untersuchungen	11
I. Methodik	11
II. Vorversuche	15
III. Hauptversuche	24
IV. Diskussion	48
V. Zusammenfassung	53
VI. Literaturverzeichnis	55

A. Einleitung.

Die Arzneimittelforschung sieht seit jeher ihre besondere Aufgabe darin, nicht nur neue Heilmittel zu schaffen, sondern auch bereits bekannte und durchaus bewährte Präparate weiterzuentwickeln und zu verbessern, das heißt, ihren therapeutischen Effekt zu erhöhen, die Toxizität zu mindern und, wenn möglich, auch die Applikationsart zu vereinfachen. Diese Tendenz ist mit einer in neuerer Zeit ganz besonders starken Intensität auf dem Gebiete der Sulfonamide zu erkennen. Sie hat zur Synthese von Stoffen geführt, die bei einer den älteren Sulfonamiden gegenüber unverhältnismäßig niedrigen Dosierung beim M e n s c h e n zu hohen und langanhaltenden Blutspiegeln führt, wobei außerdem noch die parenterale Zufuhr wegen der sehr raschen Resorption aus dem Verdauungstrakt bequem durch die orale Applikation ersetzt werden kann.

Ein solches Sulfonamid ist das Sulfamethoxypyridazin, das in Deutschland unter anderem unter dem Namen LEDERKYN (Cyanamid - München) bekannt ist. Es besitzt die für ein Therapeutikum erstrebenswerten Eigenschaften hoher bakteriostatischer Wirksamkeit, guter Verträglichkeit, bequemer oraler Zufuhr, niedriger Dosierung mit hohem, langanhaltendem, therapeutisch wirksamen Blutspiegel.

Diese Vorteile sind nicht nur für die Humanmedizin, aus der zahlreiche Prüfungsberichte über dieses neue Sulfonamid vorliegen, sondern auch für die Veterinärmedizin interessant. Bisher liegen hier jedoch nur Erfahrungen beim H u n d vor (BALJET 1959, KÖRTE 1960).

Da sich die bisher gebräuchlichen Sulfonamide, insbesondere die Sulfamethazine, in der Therapie infektiöser Kälberkrankheiten (Pneumonien, infektiöse Durchfälle u. a.) ausgezeichnet bewährt haben, wurde mir von Herrn Prof. Dr. HEIDRICH die Aufgabe gestellt, zu prü-

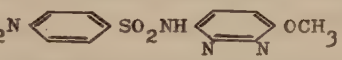
fen, ob die orale Applikation von LEDERKYN bei K ä l - b e r n - neben der allgemeinen Verträglichkeit - die für einen therapeutischen Einsatz gleich günstigen Voraussetzungen hinsichtlich Dosierung und Blutspiegelwerten zeigt wie beim Menschen und ob sich daraus Vorteile gegenüber den bislang vorwiegend gebräuchlichen Sulfamethazinpräparaten ergeben.

B. Literaturübersicht.

I. Chemische und physikalische Eigenschaften des SMP.

Das Sulfamethoxypyridazin (SMP) wurde 1955) von CLARK und Mitarbeitern entwickelt, nachdem die Fähigkeit der Methoxy-Substituenten, die Ausscheidungsgeschwindigkeit der Sulfonamide zu verringern, bereits 1945 von VAN DYKE und Mitarbeitern und unabhängig davon 1947 von GAGE und Mitarbeitern entdeckt worden war.

Die als hellgelbes Pulver vorliegende Verbindung hat die Strukturformel



(3-Sulfanilamido-6-Methoxypyridazin)

Das Molekulargewicht beträgt 202, der Schmelzpunkt liegt bei 179-180°C; die Löslichkeit in Acetatpuffer bei pH 6,5 und 37°C beträgt 147 mg/100 ml.

II. Pharmakologische Eigenschaften.

1. Applikationsweise und Resorption.

Für die erfolgreiche Bekämpfung akuter Infektionskrankheiten ist es notwendig, daß ein appliziertes Medikament innerhalb kurzer Zeit seine Wirksamkeit entfalten kann, es muß also schnell resorbiert werden. Dieser Forderung kommt die von DOMAGK (1942) für die Chemotherapie empfohlene Methode, die Initialdosis parenteral und die Nachdosierungen oral zu verabfolgen, in idealer Weise entgegen. Diese Art der Medikation hat sich deshalb in der Humanmedizin, aber auch weitgehend in der Veterinärmedizin eingeführt und bewährt. Trotzdem würde es in vielen Fällen eine wünschenswerte und zu begrüßende Vereinfachung der Therapie sien, wenn durch eine a u s s c h l i e ß l i c h orale Medikation ein gleicher

oder zumindest nicht wesentlich langsamerer Effekt als mit der kombinierten parenteral-oralen Applikation zu erreichen wäre.

Diese Voraussetzung wird von dem SMP "LEDERKYN" weitgehend erfüllt, denn es wird beim Menschen innerhalb einer so kurzen Zeit aus dem Magen-Darm-Kanal resorbiert, daß auf eine parenterale Zufuhr verzichtet werden kann. Die gleichen Verhältnisse liegen beim Hund vor. Dementsprechend behandelt das Schrifttum über LEDERKYN - abgesehen von einigen rein experimentellen Untersuchungen nach parenteralen Gaben beim Hund (ROEPKE u. Mitarb. 1957, LITCHFIELD 1960) - ausschließlich die Erfahrungen nach oraler Medikation.

Beim M e n s c h e n wird das LEDERKYN nach oraler Applikation fast vollständig resorbiert (NICHOLS u. FINLAND 1957). Nach Applikation von 1 bis 2 g sind nachweisbare Blutkonzentrationen schon innerhalb der ersten 30 Minuten vorhanden. Therapeutisch wirksame Blutspiegel werden nach ein bis zwei Stunden und die Höchstwerte nach ein bis sieben Stunden erreicht (BOGER u. Mitarb. 1956, FOERSTER u. Mitarb. 1956, JACKSON u. GRIEBLE 1957, JONES u. FINLAND 1957, SCHOOG 1957, ROSS u. Mitarb. 1957, HASCHEK u. EHRENREICH 1958). Beim H u n d stellten ROEPKE und Mitarbeiter (1957) nach einer oralen Zufuhr von 100 mg/kg Körpergewicht eine Resorption von 80 % fest. Untersuchungen bei anderen Tieren fehlen.

2. Proteinbindung und Diffusion in Gewebe und Körperflüssigkeiten.

Wie andere Sulfonamide wird auch das SMP zum Teil an das Serumprotein, und zwar an die Albuminfraktion, gebunden. Die Serumproteinbindung des SMP beim Hund wird von LITCHFIELD (1960) mit 50 - 60 % und von ROEPKE und Mitarbeitern (1957) mit 40 - 50 % angegeben. Der restliche Teil soll frei durch alle Körpermembranen diffundieren

können, was BALJET (1959) durch Versuche an Hunden auch bestätigen konnte. RENTSCHNIK (1958) stellte bei der Untersuchung von Galle, Pleural-, Peritonaeal- und Cerebrospinalflüssigkeit des Menschen ebenfalls eine sehr gute Diffusionsfähigkeit des SMP fest. Während ROSS und Mitarbeiter (1957) nur geringe Liquorkonzentrationen nachweisen konnten, mußte RENTSCHNIK (1958) in einigen Fällen die LEDERKYN-Dosis von 1 g auf 0,5 g reduzieren, um Kumulationen in der Cerebrospinalflüssigkeit zu vermeiden. Eine Bindung des SMP an die Blutzellen findet, wie JONES und FINLAND (1957) durch vergleichende Untersuchung von Vollblut- und Serumproben nachweisen konnten, nicht statt. Die LEDERKYN-Konzentration in den Geweben liegt im allgemeinen etwas unter der Blutkonzentration. Besonders niedrige Werte weist das Fettgewebe auf, während die Nierenkonzentration auf Grund der Ausscheidungstätigkeit den Blutspiegel etwas übersteigt (ROEPKE u. Mitarb. 1957).

3. Abbau und Ausscheidung.

Nur ein geringer Teil des SMP wird in unveränderter Form ausgeschieden, während der Hauptanteil verschiedenen Abbauprozessen, die hauptsächlich in der Leber stattfinden, unterliegt. Der bedeutendste Umwandlungsprozess ist beim Menschen die Acetylierung. Das Acetyl-Sulfonamid entsteht durch die Verbindung der Carboxylgruppe der im intermediären Stoffwechsel entstehenden Essigsäure mit der ringständigen NH_2 - Gruppe des Sulfonamids unter Abspaltung von Wasser.

Der Acetylierungsgrad von SMP im Blut wird für den Menschen mit durchschnittlich 10 % angegeben (SCHOOG 1958, BOGER u. Mitarb. 1956, NICHOLS u..FINLAND 1957). Bei den meisten Haustieren spielt nach bisherigen Untersuchungen die Acetylierung der Sulfonamide nur eine sehr untergeordnete Rolle; der Abbau erfolgt hier hauptsächlich durch Oxydation (WELSH u. Mitarb. 1946, ROEPKE u.

Mitarb. 1957). Die pharmakologische Bedeutung der Abbauprodukte liegt in ihrer bakteriostatischen Unwirksamkeit sowie in ihrer schlechteren Löslichkeit, die zur Kristallurie führen kann.

Die Ausscheidung des SMP und seiner Abbauprodukte erfolgt zum weitaus größten Teil über die Nieren. Das freie SMP wird sehr langsam eliminiert, da bis zu 95 % in den Tubuli rückresorbiert werden. Die Clearancewerte liegen für den freien Sulfonamidanteil zwischen 1,5 und 4 ml/min, für die Acetylfraktion zwischen 7 und 24 ml/min (FRISK u. WASSEN 1957, LITCHFIELD 1960). Die schnellere Ausscheidung der Acetylfraktion bedingt eine höhere Konzentration dieses Anteils im Harn. 40 - 60 % des Gesamtsulfonamids werden beim Menschen im Harn in acetylierter Form vorgefunden (BOGER u. Mitarb. 1956, SCHOOG 1958, NICHOLS u. FINLAND 1957).

Der im Vergleich zu anderen Sulfonamiden verhältnismäßig niedrige Harnspiegel des freien, also bakteriostatisch wirksamen LEDERKYN-Anteiles könnte das Präparat für die Behandlung von Harnwegsinfektionen ungeeignet erscheinen lassen. BOGER und Mitarbeiter (1956) und HASCHEK und EHRENREICH (1958) betonen jedoch, daß bei Infektionen des Urogenitaltraktes nicht der Harnspiegel, sondern die Serum- beziehungsweise Gewebskonzentrationen für die therapeutische Wirksamkeit entscheidend sind, da die tiefer gelegenen Entzündungsherde durch die Diffusion des SMP von den Harnwegen aus kaum therapeutisch beeinflußt werden. Als Beweis für diese Auffassung wird der geringe Erfolg bei Instillationsbehandlungen angeführt.

4. Therapeutischer Blutspiegel.

Der einzige exakte Test, um die Wirksamkeit eines Sulfonamids zu untersuchen, bleibt der Versuch an infizierten Tieren (DOMAGK 1957). Zur genauen Ermittlung des therapeutisch wirksamen Mindestblutspiegels müßte also

eine große Anzahl von Tieren mit sulfonamidempfindlichen Erregern infiziert und danach die Blutkonzentration ermittelt werden, welche die Versuchstiere vor einer Erkrankung schützt. Unberücksichtigt bliebe bei einer solchen Prüfung noch die Frage der individuellen Abwehrkraft des Organismus. Ferner wären die so gewonnenen Ergebnisse nicht kritiklos auf die Verhältnisse beim Menschen zu übertragen. Zwangsläufig wird man sich daher auf die entsprechenden Untersuchungsergebnisse mit früher entwickelten und erprobten Sulfonamiden sowie auf die klinischen Erfahrungen mit dem zu testenden Präparat beschränken müssen. Demnach würde der therapeutische Blutspiegel des LEDERKYN zwischen 5 und 10 mg% liegen. Dies findet in entsprechenden klinischen Erfolgen seine Bestätigung (BOGER u. Mitarb. 1956, DENNIG u. WALTZ, 1958, LITCHFIELD 1960).

5. Blutspiegelwerte und Dosierung.

Über die Höhe des Blutspiegels nach verschiedenen Dosierungen des SMP liegen zahlreiche experimentelle und klinische Untersuchungen beim M e n s c h e n vor. Auf Grund der guten Resorption und der niedrigen Nierenclearance des LEDERKYN ist es beim Menschen möglich, schon mit 1/5 bis 1/6 der sonst erforderlichen Dosis anderer Sulfonamide ausreichend hohe und lang anhaltende Blutspiegel zu erreichen (DENNIG u. WALTZ 1958). Nach einmaliger Applikation von 3 g wurden maximale Serumkonzentrationen von 26 mg% erreicht. Nach 48 Stunden lag der Serumspiegel noch über 13 mg% und selbst nach 10 Tagen waren noch nachweisbare SMP-Mengen im Blut vorhanden (JONES u. FINLAND 1957, NICHOLS u. FINLAND 1957). Von den meisten Autoren konnte festgestellt werden, daß beim Menschen eine Initialdosis von 1 g und eine Erhaltungsdosis von 0,5 g je Tag ausreichen, um einen therapeutischen Blutspiegel zwischen 5 und 15 mg% über mehrere Tage oder Wochen aufrecht zu erhalten. Das sind bei einem Gewicht von 75 kg 0,013 beziehungsweise 0,0065 g/kg Körpergewicht (BOGER u. Mit-

arb. 1956, WALKER u. HAMBURGER 1957, SCHOOG 1958, HASCHEK u. EHRENREICH 1958, CLAPPER u. PLANK 1958, SHETH u. Mitarb. 1958, RENTSCHNIK 1958). Bei Kindern lagen die Blutkonzentrationen nach Gaben von 0,05 g/kg Körpergewicht zwischen 6,6 und 15,7 mg% (ROSS u. Mitarb. 1957). WEIHL (1958) erzielte einen anhaltenden Spiegel von etwa 10 mg% nach täglicher Applikation von 0,018 - 0,02 g/kg Körpergewicht. Vergleichende Untersuchungen zwischen SMP und Sulfadiazin ergaben, daß bei gleich hoher Dosierung der SMP-Blutspiegel nach 48 Stunden noch Werte zeigte, die beim Sulfadiazin nur bis zu 6 Stunden anhielten (ROSS u. Mitarb. 1957, FOERSTER u. Mitarb. 1956). Auch RENTSCHNIK (1958), LITCHFIELD (1960) und NEIPP und MAYER (1957) kamen bei vergleichenden Untersuchungen mit verschiedenen anderen Sulfonamiden zu dem Ergebnis, daß mit SMP selbst bei niedriger Dosierung die am längsten anhaltenden Blutspiegel zu erreichen sind. Für den H u n d empfiehlt BALJET (1959) als Initialdosis 0,1 g/kg und eine Erhaltungsdosis von 0,05 g/kg Körpergewicht, die wegen der Streuungsbreite auf zwei Einzelgaben im Abstand von 12 Stunden verteilt werden sollten. Danach ist also für den Hund etwa die sieben- bis zehnfache Menge der für den Menschen erforderlichen Dosis notwendig.

6. Antibakterielle Wirksamkeit.

LITCHFIELD (1960), NEIPP und MAYER (1957), WALKER und HAMBURGER (1957) fanden durch vergleichende Versuche, daß SMP in vivo und in vitro die gleiche bakteriostatische Wirksamkeit besitzt wie Sulfadiazin. Die Wirkung des SMP auf die Darmflora des Menschen wurde von SHIDLOVSKI und Mitarbeitern (1957/1958) untersucht. Sie stellten eine Verringerung der gramnegativen Flora (E. coli, Proteus, Ps. aeruginosa und A. aerogenes) fest. Die grampositiven Keime (Enterokokken und Staphylokokken) wurden dagegen weniger deutlich beeinflußt.

7. Nebenwirkungen.

Die akute und chronische Toxizität des SMP bei Mäusen, Ratten und Hunden wurde von LITCHFIELD (1960) und ROEPKE und Mitarbeitern (1957) untersucht. Die LD_{50} liegt bei der Maus nach intravenöser Injektion zwischen 1 g und 2 g/kg Körpergewicht. Die Dosis letalis bei einem Hund betrug nach Berichten von ROEPKE und Mitarbeitern (1957) 1 800 mg/kg Körpergewicht intravenös, was einem Blutspiegel von 254 mg% entsprach. Nach monatelang aufrecht erhaltenem Blutspiegel zwischen 10 und 20 mg% konnten keinerlei Unverträglichkeitserscheinungen festgestellt werden. Erst bei mehr als zwei Wochen anhaltenden Blutkonzentrationen zwischen 20 und 30 mg% wurde bei Hunden Gewichtsverlust und Inappetenz beobachtet. Die Mehrzahl der Autoren, die über klinische Erfahrungen mit SMP beim Menschen berichten, betonen vor allem seine gute Verträglichkeit. In den meisten Fällen konnten keine oder nur unwesentliche Nebenerscheinungen festgestellt werden (ROSS u. Mitarb. 1957, JONES u. FINLAND 1957, CLAPPER u. PLANK 1958, HASCHEK u. EHRENREICH 1958). Reaktionen des Magen-Darm-Traktes wurden nicht beobachtet. Bei einigen Patienten traten Kopfschmerzen, besonders nach höherer Dosierung (3 g), und Nausea auf (BOGER u. Mitarb. 1956, WALKER u. HAMBURGER 1957, NICHOLS u. FINLAND 1957, VINNICOMBE 1958). Schwere toxische Erscheinungen, die das sofortige Abbrechen der Therapie erforderlich machten, gab es nur in seltenen Ausnahmefällen (VINNICOMBE 1958). Auf die Gefahr einer wiederholten Verabreichung von SMP bei Sulfonamid-Überempfindlichkeit weisen JACKSON und GRIEBLE (1957) hin. Schädliche Nebenwirkungen auf das Blutbild wurden - abgesehen von einem Fall einer Thrombopenie (HANSLIK u. POPPE 1958) - nicht beschrieben. Auch Untersuchungen der Leberfunktion und des Blutzuckers ließen keinen schädlichen Einfluß des SMP erkennen. Von besonderem Interesse im Hinblick auf Sulfonamid-Nebenwirkungen ist die Niere, da eine Vielzahl der Sulfonamide schlecht löslich

ist und somit zur Auskristallisation in den Tubuli neigt. Diese Gefahr besteht jedoch beim LEDERKYN auf Grund seiner guten Löslichkeit kaum. So ist auch über eine Kristallurie trotz eingehender Prüfung der Nebenwirkungen der LEDERKYN bisher noch von keinem Untersucher berichtet worden.

III. Klinische Anwendung.

Seit der Entwicklung des SMP wurden im humanmedizinischen Schrifttum zahlreiche Erfahrungsberichte über seine klinische Anwendung veröffentlicht. Zusammenfassend kann darüber gesagt werden, daß sich LEDERKYN bei Infektionen der Luftwege (Pneumokokken-Pneumonie, Bronchitis, Broncho-Pneumonie), der Gallenwege, des Magen-Darm-Traktes sowie bei Infektionen des Urogenitaltraktes (chronische Zystitis und Pyelonephritis) gut bewährt hat. Auf die Eignung des SMP zur Dauerprophylaxe von Streptokokkeninfektionen bei Patienten mit Neigung zu Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wird ebenfalls hingewiesen (JACKSON u. GRIEBLE 1957, LEPPER u. Mitarb. 1957, MÄNNEL 1960, NOHLEN u. SCHÖNFELD 1958, PRLINA u. Mitarb. 1958, RENTSCHNIK 1959, RIEDEL 1959, SANCHEZ u. Mitarb. 1958, SONGCO u. Mitarb. 1957).

C. Eigene Untersuchungen.

Die Blutspiegelbestimmungen und die Überprüfungen der Verträglichkeit des LEDERKYN wurden an 18 klinisch gesunden Kälbern der schwarzbunten Niederungsrasse im Alter von 8 bis 33 Tagen durchgeführt. Die Kälber wurden entweder ausschließlich mit Vollmilch oder einem Milchaustauschfutter getränkt. Die Applikation des LEDERKYN erfolgte in allen Fällen oral.

I. Methodik.

Die Blutspiegelbestimmungen wurden nach der Methode von BRATTON und MARSHALL (MARSHALL 1937, BRATTON u. MARSHALL 1938) ausgeführt. Sie beruht auf der Diazotierung eines p-Aminobenzoesulfonamids und der Kupplung der entstehenden Diazo-Verbindung mit einem geeigneten Amin zu einem roten bis violetten Azo-Farbstoff, dessen Farbintensität direkt proportional dem Sulfonamidgehalt der Lösung ist und leicht kolorimetrisch bestimmt werden kann.

Da die Reaktion von der Gegenwart einer ringständigen freien Aminogruppe abhängt, kann sie zur Bestimmung jedes Sulfonamid-Derivates benutzt werden, das eine freie oder durch Hydrolyse frei werdende Aminogruppe besitzt. Für die Bestimmungsmethode sind folgende Reagenzien erforderlich:

1.) Natrium-Oxalat (zur Verhinderung der Blutgerinnung)
2.) Saponin-Lösung 0,05 %ig (zur Hämolyse)
3.) Trichloressigsäure 15 %ig (zur Eiweißfällung)
4.) Natriumnitrit-Lösung 0,1 %ig (zur Diazotierung)
5.) Ammoniumsulfat-Lösung 0,5 %ig (zur Zerstörung des überschüssigen Nitrits)
6.) N(1-Naphthyl)-Äthylen-diamin-dihydrochlorid-Lösung 0,1 %ig (zur Kupplung)

Die hier verwendete Kupplungskomponente zeigte von 17 Verbindungen, die von BRATTON und MARSHALL eigehend geprüft wurden, die günstigsten Eigenschaften für die Sulfonamid-Bestimmung (ausreichende Empfindlichkeit und Kupplungsgeschwindigkeit, chemische Reinheit, Unempfindlichkeit des Farbstoffes gegenüber pH-Änderungen und Löslichkeit des Azo-Farbstoffs in saurem Medium).

Die Kolorimetrie wurde mit dem ZEISS-Spektralphotometer PMQ II bei einer Wellenlänge von 575 mn durchgeführt.

Der Bestimmung der SMP-Konzentration ging zunächst die Aufstellung einer Eichkurve voraus. Da die Lösung der LEDERKYN-Reinsubstanz in destilliertem Wasser bei Zimmertemperatur nur sehr langsam vor sich ging, wurden noch folgende Versuche durchgeführt:

1.) Lösung in Aqua dest. unter Erhitzung auf 80°C.
2.) Lösung in Aqua dest. unter Zusatz von n-NaOH (SINELL 1954).
3.) Lösung in Citrat-Phosphat-Puffer unter vorsichtigem Erwärmen auf 37°C.
4.) Lösung in Aqua dest. unter langsamem Erwärmen auf 37°C.

Bei den Versuchen 1 und 2 löste sich das Sulfonamid zwar sehr schnell, die Lösungen zeigten aber eine gelbliche Färbung, während die Lösungen 3 und 4 farblos blieben. Von den letzteren wurden verschiedene Verdünnungen angesetzt, kolorimetriert und die Extinktionen miteinander verglichen. Nennenswerte Unterschiede traten nicht auf.

Die Aufstellung der Eichkurve wurde sodann wie folgt vorgenommen:

200 mg der LEDERKYN-Reinsubstanz wurden in 1000 ml Aqua dest. unter vorsichtigem Erwärmen auf 37°C gelöst und von dieser 20 mg%igen Lösung Verdünnungen

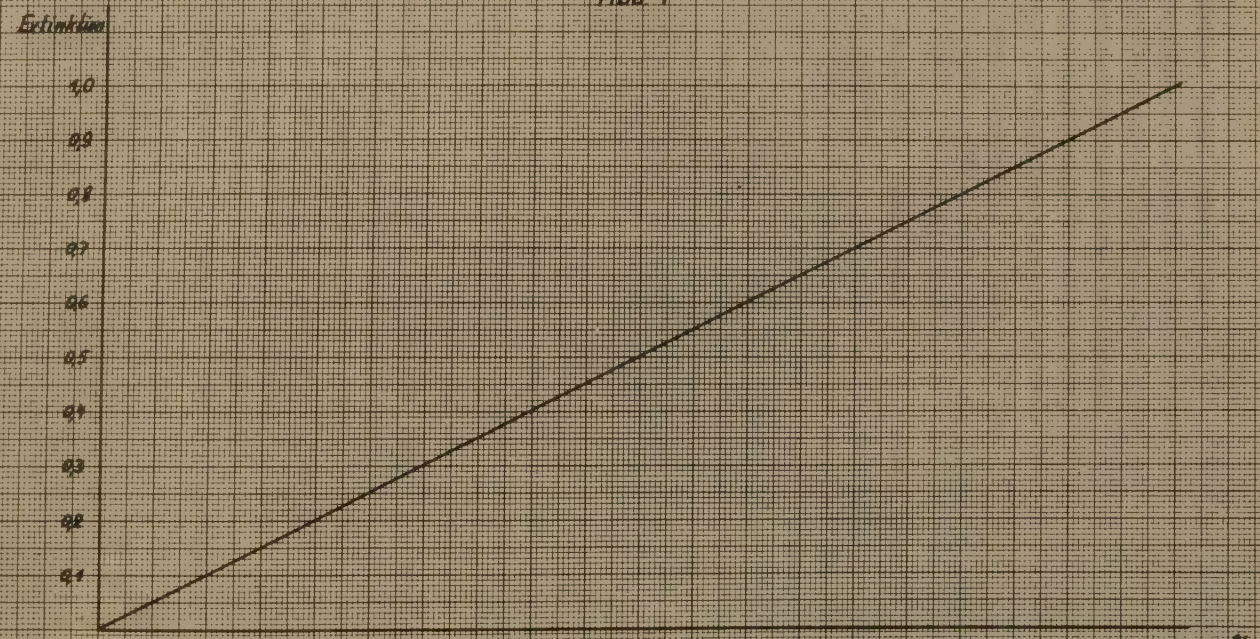
von 1 - 19 mg% hergestellt. Je 2 ml der jeweiligen Verdünnung wurden mit 30 ml Aqua dest. und 8 ml Trichloressigsäure versetzt. Zu 10 ml dieser Lösungen wurde 1 ml Na-Nitrat-Lösung hinzugefügt. Nach drei Minuten erfolgte die Zerstörung des überschüssigen Nitrits durch Zugabe von 1 ml Ammoniumsulfamatlösung und nach weiteren zwei Minuten die Kupplung durch Hinzufügen von 1 ml N-(1-Naphthyl)-Äthylen-diamin-dihydrochlorid-Lösung, worauf sofort die cyanrote Azo-Farbe sichtbar wurde. Die Messung wurde unmittelbar nach dem Zusatz der Kupplungskomponente vorgenommen und darauf wurden eine Stunde lang alle 5 Minuten und außerdem nach 2, 4, 8 und 12 Stunden weitere Messungen durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß sich die Farbintensität frühestens nach fünf und spätestens nach 20 Minuten nicht mehr verändert und anschließend über mehrere Stunden hinweg konstant bleibt. Somit wurde die Ablesung der Extinktion für alle folgenden Versuche auf 20 Minuten nach Zugabe der Kupplungskomponente festgesetzt.

Die Herstellung der Vergleichslösung (L e e r w e r t) erfolgte auf die gleiche Weise, nur trat hier an die Stelle der LEDERKYN-Lösung destilliertes Wasser.

Zur Korrektur von Fehlergebnissen wurden vier Verdünnungsreihen angesetzt und kolorimetriert, wobei sowohl die Stammlösung als auch die anderer Reagenzien jedesmal frisch hergestellt wurden. Die Mittel der jeweiligen Werte wurden in ein Koordinatensystem eingezeichnet, und zwar auf die Abszisse die Konzentration in mg%, auf die Ordinate die Extinktion. Die Verbindungslinie der Wertpunkte bildet eine Gerade nach der Gleichung $x = 20\ y$. Die Eichkurve (Abb. 1) verläuft also so, daß die abgelesene Extinktion, multipliziert mit 20, die Konzentration in mg% ergibt.

Die eigentlichen Blutspiegelbestimmungen wurden folgendermaßen durchgeführt:

Abb. 1



Eichkurve

1 ml Oxalatblut wurde mit 15 ml Saponinlösung hämolysiert und danach mit 4 ml Trichloressigsäure enteiweißt. Nach 10 Minuten wurde dieses Gemisch filtriert und 10 ml des klaren, farblosen Filtrates mit den übrigen Reagenzien - wie bei der Herstellung der Testlösungen für die Eichkurve - versetzt und kolorimetriert.

Die Entnahme der Blutproben erfolgte im allgemeinen 2, 4, 8, 10, 12 und 24 Stunden nach Applikation der LEDERKYN-Tabletten.

Zur Prüfung der Verträglichkeit wurden vor, während und nach der Applikation täglich einmal Blut- und Harnuntersuchungen sowie eine genaue klinische Untersuchung der Versuchstiere vorgenommen.

II. Vorversuche.

Die Vorversuche sollten der Beantwortung folgender Fragen dienen:

a) Reicht die für den Menschen vorgeschlagene Dosierung von etwa 0,013 g/kg Körpergewicht auch beim Kalb aus, um einen therapeutisch wirksamen Blutspiegel zu erzielen und über mindestens 24 Stunden aufrechtzuerhalten?

b) Welchen Einfluß hat - in Bezug auf die Fütterungszeiten - der Zeitpunkt der Applikation auf den Verlauf des Blutspiegels?

c) Wird das LEDERKYN von Kälbern ohne schädliche Nebenwirkungen vertragen?

Für die Vorversuche standen 8 Kälber zur Verfügung.
Es erhielten:

1 Kalb (K1) 0,05 g/kg Kpgw. morgens vor dem Tränken
1 Kalb (K2) 0,1 g/kg Kpgw. abends vor dem Tränken
1 Kalb (K3) 0,1 g/kg Kpgw. abends nach dem Tränken
1 Kalb (K4) 0,1 g/kg Kpgw. morgens nach dem Tränken
4 Kälber (K5-8) je 0,1 g/kg Kpgw. morgens vor dem Tränken.

Die einzelnen Blutspiegelwerte der Vorversuche sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Der Verlauf der Blutkonzentrationen ist in den Abbildungen 2, 3 und 4 kurvenmäßig erfaßt. Die Ergebnisse der Blut- und Harnuntersuchungen sind in den Tabellen 2 und 3 aufgezeichnet.

Als Vergleich und zur Überprüfung der Nachweismethode wurde ein LEDERKYN-Versuch am Menschen (Selbstversuch) durchgeführt.
Nach einer Dosis von 2 g, das entsprach etwa 0,04 g/kg Körpergewicht, wurde nach 6 Stunden ein Höchstspiegel von 12 mg% erreicht. Nach 24 Stunden konnten noch 7,8 und nach 48 Stunden noch 4,7 mg% im Blut nachgewiesen werden.

Tabelle 1

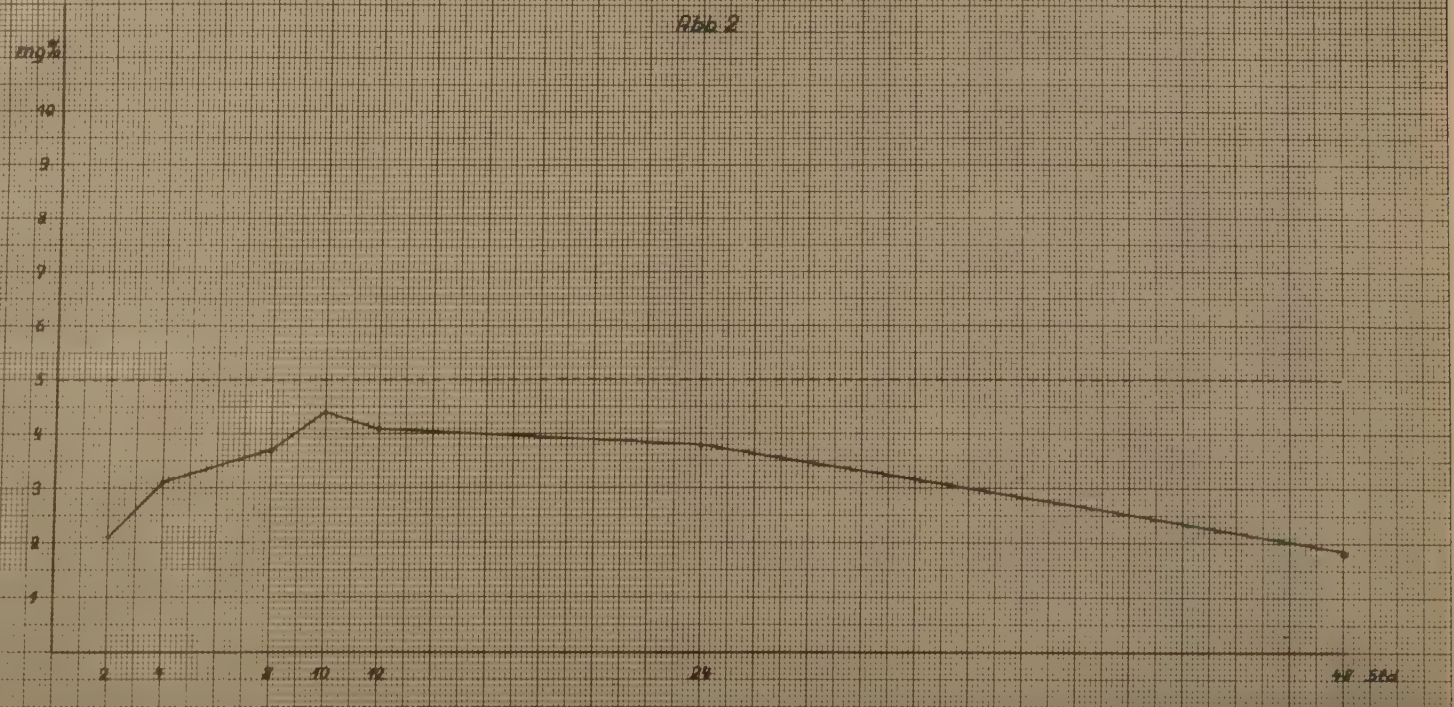
Blutspiegelwerte der Vorversuche

Kalb Nr.	Alter Tge.	Gew. kg	Dosis g/kg Kpgw.	Zeit der Appl.	Blutspiegel in mg% nach Stunden 2	4	8	10	12	24	36	48
1	10	41	0,05	v.M.	2,1	3,1	3,7	4,4	4,1	3,8	-	1,8
2	11	40	0,1	v.A.	0,1	0,8	1,7	3,9	5,2	6,4	4,3	2,3
3	15	45	0,1	n.A.	0,3	0,3	1,4	2,9	3,5	3,8	4,4	3,0
4	13	47	0,1	n.M.	1,3	1,6	3,8	4,7	4,9	5,0	2,	2,0
5	14	55	0,1	v.M.	1,9	3,2	6,9	7,7	8,0	7,6	-	2,2
6	21	53	0,1	v.M.	2,3	4,7	6,9	7,4	6,6	5,1	-	2,1
7	33	75	0,1	v.M.	3,4	5,8	6,8	7,1	7,8	5,7	-	3,0
8	33	78	0,1	v.M.	5,0	8,6	10,8	10,5	9,9	7,0	-	3,7

v = vor
n = nach

M = Morgentränke
A = Abendtränke

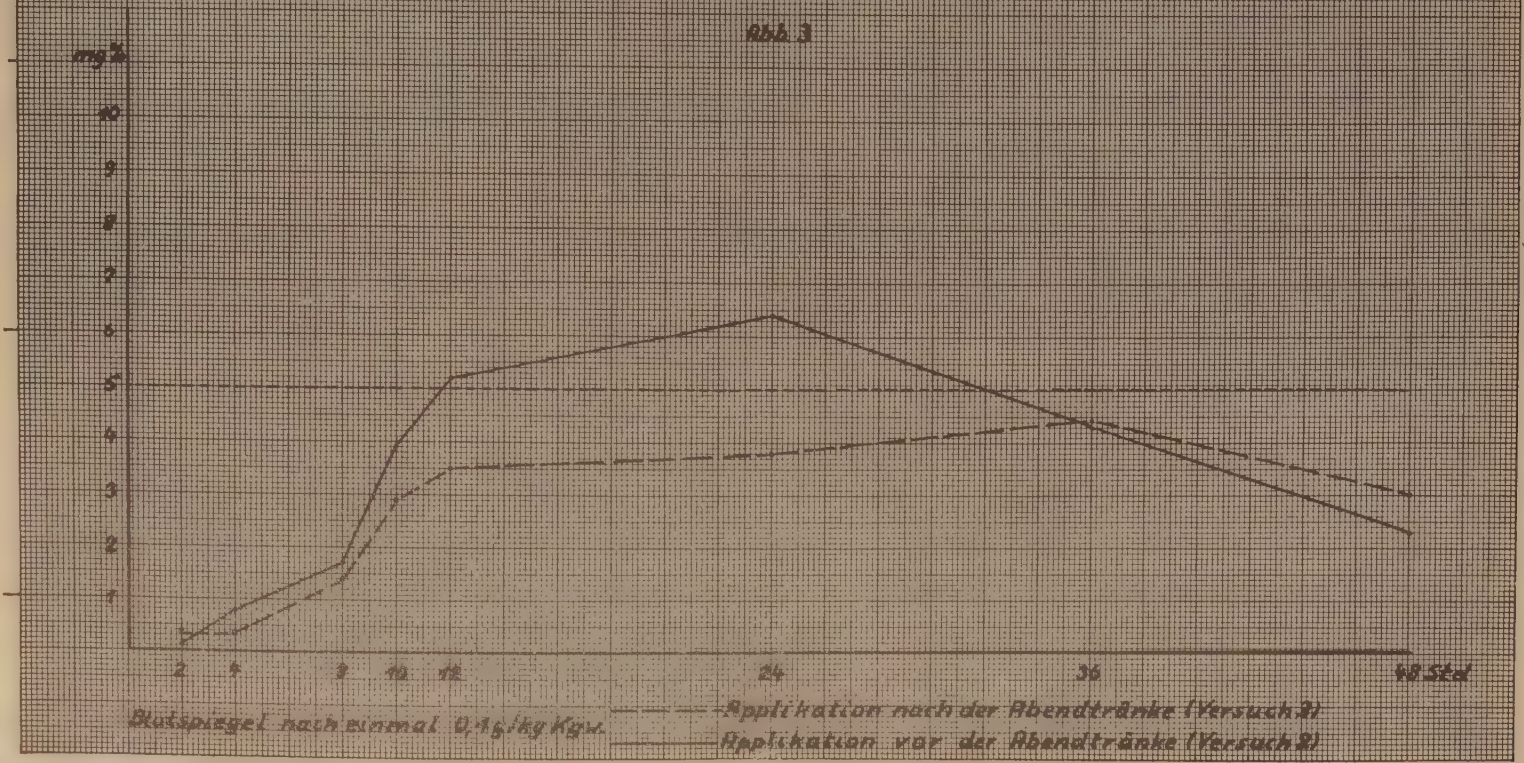
Abb 2



Blutspiegel nach einmal 0,05 g/kg Kgw.

Versuch 1

Abb. 3


mg %
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
2
5
9
12
24
36
48 Std
Blutspiegel nach einmal 0,16 g/kg Kgw.
Application nach der Abendtränke (Versuch 2)
Application vor der Abendtränke (Versuch 2)

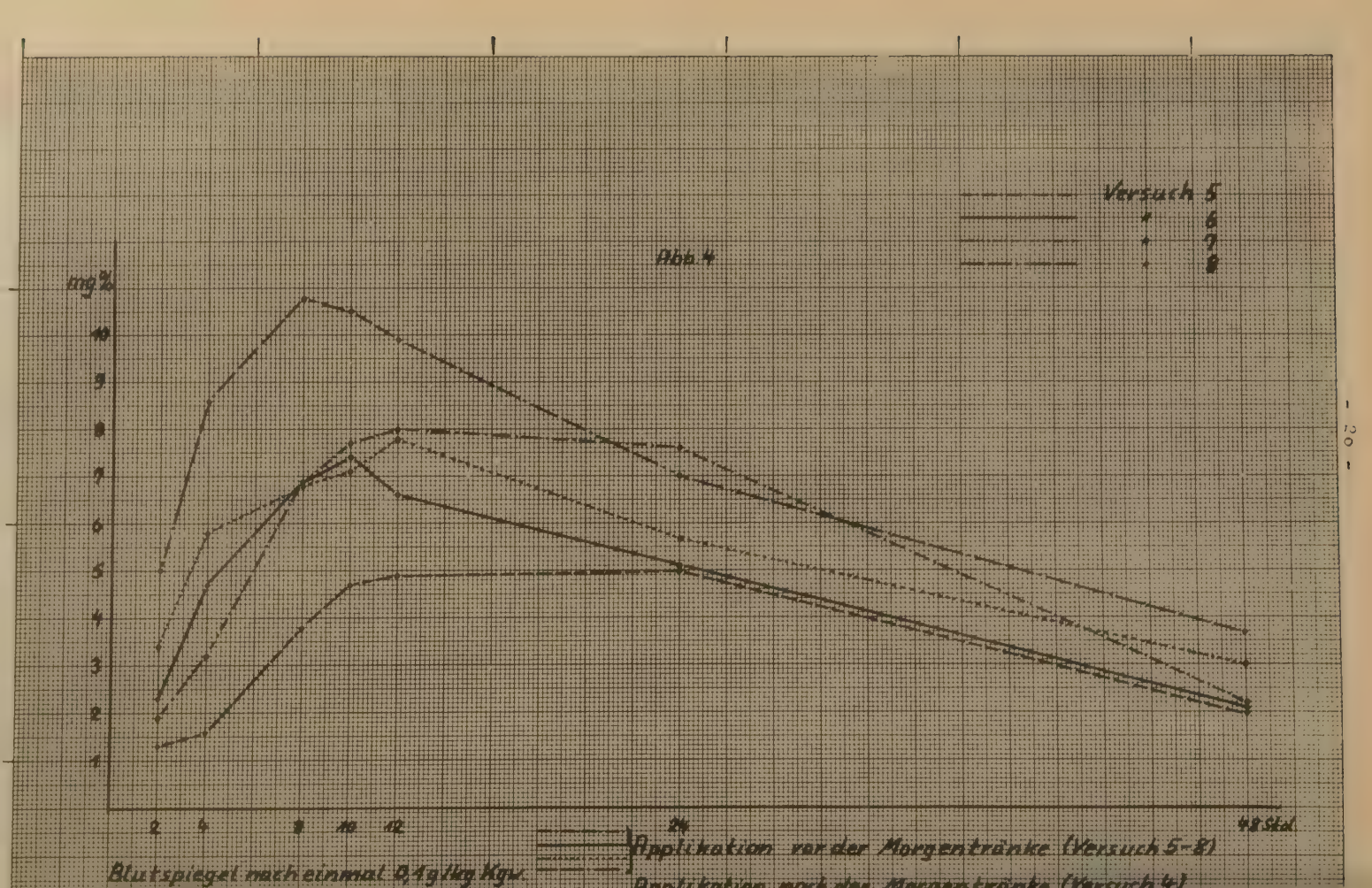

Versuch 5
6
7
8
Abb. 4
mg%
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
2
5
8
10
12
24
48 Std.
Blutspiegel nach einmal 0,4 g/kg Kgw.
Applikation vor der Morgentränke (Versuch 5-8)
Applikation nach der Morgentränke (Versuch 4)

Tabelle 2

Blutwerte der Vorversuche

Tg.	Kalb	Hb	Ery Mill.	Leuko	Eos.	Jug.	Stk.	Sgm.	gr.Ly	kl.Ly	Mono
1.		65	8,64	8800	-	1	2	38	3	52	4
2.	1	48	7,98	16150	-	-	3	28	4	61	4
3.		44	7,76	12480	-	1	2	32	9	51	5
1.		53	8,76	10350	1	-	2	36	7	49	5
2.	2	48	8,28	8200	-	-	3	31	8	52	6
3.		51	8,12	8500	1	-	1	29	6	57	6
1.		37	9,33	14700	2	-	1	50	3	38	6
2.	3	34	6,14	8500	1	-	2	50	3	40	4
3.		35	7,12	9650	1	-	2	40	4	48	5
1.		41	7,17	5300	-	-	2	9	2	85	2
2.	4	38	5,98	10400	1	-	3	23	6	63	4
3.		40	6,21	9800	2	-	2	19	11	58	8
1.		54	6,68	9900	1	1	1	51	8	32	6
2.	5	51	8,27	10800	2	1	1	45	6	40	5
3.		56	7,65	10200	3	-	1	49	7	38	2
1.		51	8,11	12250	1	-	2	28	7	50	12
2.	6	46	8,00	8840	1	-	2	28	8	44	17
3.		44	7,95	9350	2	-	2	32	6	45	13
1.		43	9,50	11000	2	-	4	15	7	68	4
2.	7	42	8,15	7750	3	-	2	17	4	68	6
3.		40	8,45	8160	1	-	2	21	3	66	7
1.		64	8,10	11650	3	-	3	35	9	41	9
2.	8	65	7,90	8700	2	-	1	27	9	55	6
3.		63	7,65	9300	2	-	1	23	8	59	7

Tabelle 3

Harnwerte der Vorversuche

Tg.	Kalb	Farbe	Durchs.	Geruch	Spez.G.	pH	Zu	Eiw.	Sediment
1.		schw.gelbl.		physiol.	1003	5,7	-	-	v.Pl.-Ep.
2.	1	farblos	klar	physiol.	1002	5,6	-	-	v.Pl.-Ep.u.Leu
3.		schw.gelbl.		schw.phys.	1003	5,7	-	-	v.Pl.-Ep.
1.		hellgelb			1014	6,2	-	-	v.Pl.-Ep.
2.	2	hellgelb	klar	schw.phys.	1012	6,0	-	-	v.Pl.-Ep.
3.		schw.gelbl.			1015	6,3	-	-	v.Pl.-Ep.u.Leu
1.		farblos			1003	6,4	-	-	
2.	3	farblos	klar	physiol.	1004	6,5	-	-	v.Pl.-Ep.
3.		hellgelb			1006	6,6	-	-	
1.		bernsteing.		physiol.	1044	6,5	-	-	
2.	4	hellgelb	klar	physiol.	1041	6,8	-	-	v. Pl.-Ep.
3.		hellgelb		schw.phys.	1040	6,7	-	-	
1.		schw.gelbl.		schw.phys.	1003	6,7	-	-	v.Pl.-Ep.u.Leu
2.	5	farblos	klar	schw.phys.	1004	6,7	-	-	v.Pl.-Ep.
3.		farblos		geruchlos	1003	6,6	-	-	--
1.		gelb		physiol.	1014	6,0	-	-	--
2.	6	hellgelb	klar	physiol.	1004	5,6	-	-	v.Pl.-Ep.
3.		hellgelb		schw.phys.	1003	5,7	-	-	v.Pl.-Ep.
1.		hellgelb		physiol.	1010	7,0	-	-	
2.	7	farblos	klar	geruchlos	1008	6,8	-	-	v.Pl.-Ep.
3.		farblos		geruchlos	1010	6,7	-	-	
1.		gelb		physiol.	1011	7,0	-	-	
2.	8	gelb	klar	physiol.	1008	6,8	-	-	v.Pl.-Ep.
3.		hellgelb		schw.phys.	1010	6,7	-	-	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Vorversuchen:

a) Mit einer Dosis von 0,05 g/kg Körpergewicht konnte ein therapeutisch wirksamer Blutspiegel über 24 Stunden nicht erreicht werden. Die Konzentrationen betrugen nach 12 Stunden 4,1, nach 24 Stunden 3,8 und nach 48 Stunden 1,8 mg%.

b) Eine Dosis von 0,1 g/kg Körpergewicht genügte bei 6 von 7 Kälbern, um den Blutspiegel über 24 Stunden auf mindestens 5 mg% zu halten. Eine Ausnahme machte Kalb 3, dem die LEDERKYN-Tabletten nach der Abendtränke verabreicht wurden. Die Blutkonzentration stieg hier sehr langsam an, erreichte nach 36 Stunden einen Höchstwert von 4,4 mg% und betrug nach 48 Stunden 3,0 mg%.

c) Eine Abhängigkeit von der Applikationszeit zeigte sich im Anstieg und in der Höhe der Blutkonzentrationen:
Wurde das LEDERKYN n a c h dem Tränken verabreicht, so stiegen die Blutspiegel langsamer an und erreichten geringere Werte als bei der Applikation auf nüchternem Magen.

d) Bei keinem Tier konnten unerwünschte, klinisch in Erscheinung tretende Nebenwirkungen festgestellt werden. Körpertemperatur, Puls- und Atemfrequenz, sowie Blut- und Harnwerte ließen keine, außerhalb der physiologischen Schwankungsbreiten liegenden Abweichungen erkennen.

III. Hauptversuche.

Nachdem die Vorversuche ergeben hatten, daß mit einer LEDERKYN-Applikation von 0,05 g/kg Körpergewicht ein therapeutischer Blutspiegel von 5 mg% nicht zu erreichen war, mit einer Dosis von 0,1 g/kg Körpergewicht jedoch 24 Stunden lang aufrechterhalten werden konnte, sollte in den Hauptversuchen geklärt werden, welche Nachdosierungen für einen über drei Tage anhaltenden therapeutischen Blutspiegel notwendig sind. Gleichzeitig sollte untersucht werden, ob die Nachdosierungen irgendwelche Nebenerscheinungen hervorrufen.

Zu diesem Zweck erhielten:

7 Kälber	je 0,1	g/kg Kpgw.	am	1. Tag und
	je 0,05	g/kg Kpgw.	am	2. und 3. Tag,
2 Kälber	je 0,1	g/kg Kpgw.	über	3 Tage,
1 Kalb	je 0,15	g/kg Kpgw.	über	3 Tage.

Das LEDERKYN wurde unmittelbar vor der Morgentränkung verabreicht, nur ein Tier (Versuch 9) erhielt es nach dem Trinken.

Versuch 9.

Alter: 8 Tage Gewicht: 40 kg
Dosis: 1.Tag: 0,1 g/kg Kpgw. = 4 g LEDERKYN
2. u. 3. Tag je 0,05 g/kg Kpgw. = je 2 g LEDERKYN

Blutspiegel (mg%)

	2	4	8	10	12	24 Std.
1.Tag	0,8	1,9	3,8	4,3	4,7	5,9
2.Tag	-	6,0	6,6	6,8	6,7	5,9
3.Tag	-	5,1	5,5	5,3	5,1	2,9

Der Verlauf der Blutkonzentrationen ist in Abbildung 5 dargestellt.

Allgemeinuntersuchung

	Temp.	Puls	Atmg.	App.	Kot	Allgemeinbef.
1.Tag	39,0	112	52	gut	normal	ungestört
2.Tag	38,9	108	56	"	"	"
3.Tag	38,8	116	48	"	"	"
4.Tag	39,1	120	52	"	"	"

Blutuntersuchung

	Hb	Ery	Leuko	Eos.	Jug.	Stk.	Sgm.	gr.Ly	kl.Ly	Mono
1.Tag	72	9,35	14500	3	-	5	46	4	36	6
2.Tag	70	8,77	11650	1	-	8	37	5	37	12
3.Tag	58	8,68	10600	1	-	5	31	2	50	11
4.Tag	54	8,51	11700	1	-	5	41	4	39	10

Harnuntersuchung

	Farbe	Durchs.	Geruch	Spez.G.	pH	Zu	Eiw.	Sediment
1.Tag	farblos	klar	schw.phys.	1003	6,4	-	-	v.Pl.-Ep.
2.Tag	schw.gelbl.	klar	geruchlos	1004	6,6	-	-	--
3.Tag	farblos	klar	geruchlos	1002	6,7	-	-	v.Pl.-Ep.
4.Tag	farblos	klar	schw.phys.	1003	6,4	-	-	--

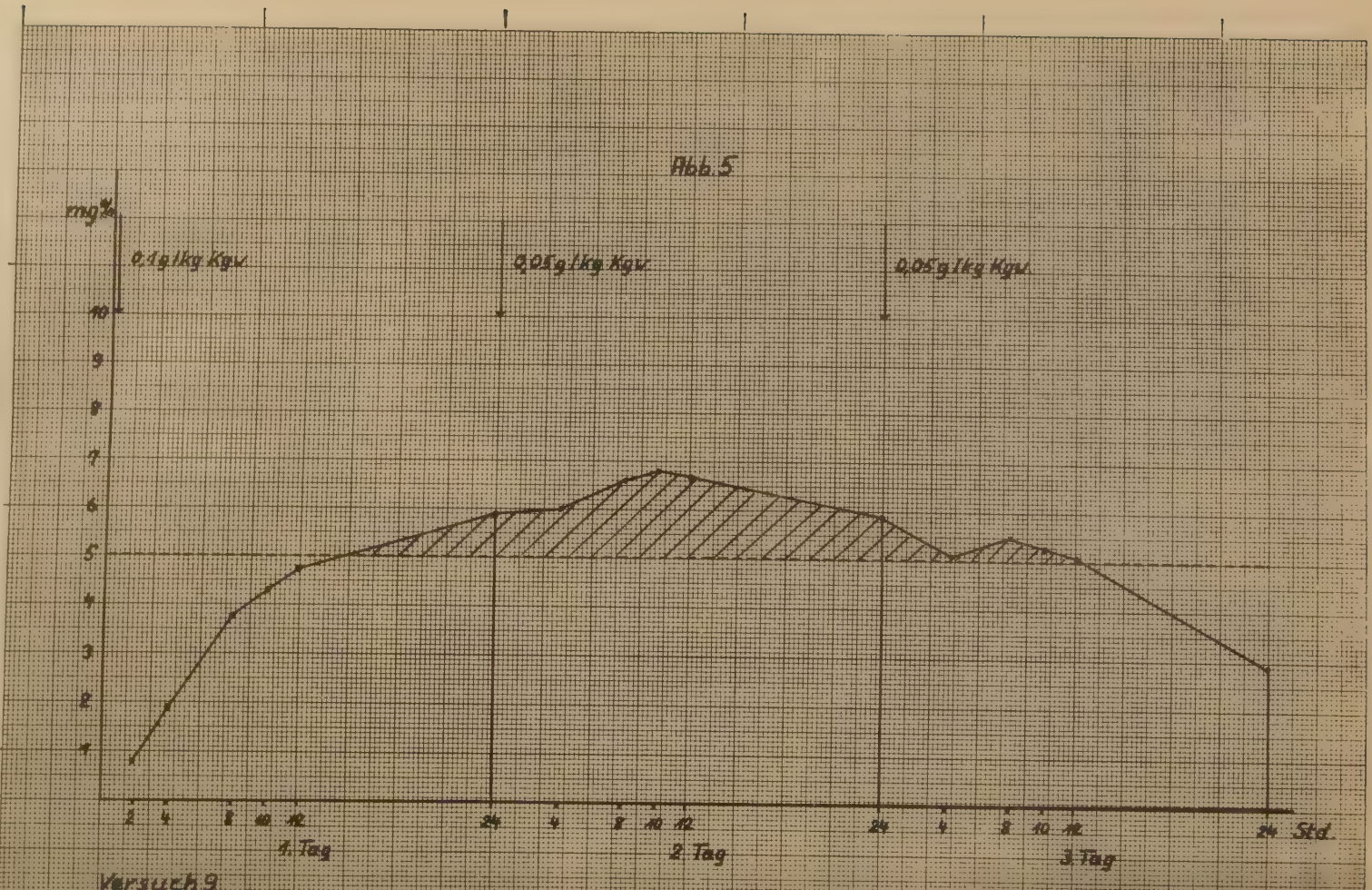


Abb. 5
mg%
0,1 g / kg Kgw.
0,05 g / kg Kgw.
0,05 g / kg Kgw.
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
2 4 8 10 12 24 4 8 10 12 24 4 8 10 12 24 Std.
1. Tag
2. Tag
3. Tag

Versuch 9

rsuch 10

Alter: 30 Tage Gewicht: 72 kg
Dosis: 1.Tag: 0,1 g/kg Kpgw. = 7,2 g LEDERKYN
2. u. 3. Tag je 0,05 g/kg Kpgw. = je 3,6 g LEDERKYN

Blutspiegel (mg%)

	2	4	8	10	12	24 Std.
1.Tag	4,4	6,9	9,9	9,8	9,7	6,6
2.Tag	7,7	8,0	9,0	8,4	7,8	5,7
3.Tag	7,9	8,8	9,6	8,9	8,3	5,4

Der Verlauf der Blutkonzentrationen ist in Abbildung 6 dargestellt.

Allgemeinuntersuchung

	Temp.	Puls	Atmg.	App.	Kot	Allgemeinbef.
1.Tag	38,9	120	64	gut	normal	ungestört
2.Tag	38,8	112	60	"	"	"
3.Tag	39,0	112	56	"	"	"
4.Tag	38,7	108	56	"	"	"

utuntersuchung

	Hb	Ery	Leuko	Eos.	Jug.	Stk.	Sgm.	gr.Ly	kl.Ly	Mono
Tag	74	8,35	6900	2	-	1	39	4	47	7
Tag	50	8,53	4160	2	-	3	35	2	52	6
Tag	50	8,17	10050	4	-	3	35	12	34	12
Tag	48	7,98	10120	3	-	3	37	8	39	10

nuntersuchung

	Farbe	Durchs.	Geruch	Spez.G.	pH	Zu	Eiw.	Sediment
Tag	farblos	klar	geruchlos	1003	6,9	(+)	-	v.Pl.-Ep.
Tag	farblos	klar	geruchlos	1001	6,6	(+)	-	--
Tag	blaßgelb	klar	schw.phys.	1002	6,8	-	-	--
Tag	blaßgelb	kalr	schw.phys.	1003	6,7	-	-	v.Pl.-Ep.

Abb. 6

mg %
0,1 g / kg Kgw.
0,05 g / kg Kgw.
0,05 g / kg Kgw.
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
2 4 8 10 12 24 2 4 8 10 12 24 2 4 8 10 12 24 Std.
1. Tag
2. Tag
3. Tag

ch 11

Alter: 8 Tage Gewicht: 42 kg

Dosis: 1.Tag: 0,1 g/kg Kpgw. = 4,2 g LEDERKYN

2. u. 3. Tag je 0,05 g/kg Kpgw. = je 2,1 g LEDERKYN

Blutspiegel (mg%)

	2	4	8	10	12	24 Std.
1.Tag	1,0	1,8	3,8	4,4	4,6	5,7
2.Tag	-	6,8	7,2	7,4	7,1	5,4
3.Tag	-	5,9	5,8	5,8	5,5	4,6

Der Verlauf der Blutkonzentrationen ist in Abbildung 7 dargestellt.

Allgemeinuntersuchung

	Temp.	Puls	Atmg.	App.	Kot	Allgemeinbef.
1.Tag	39,0	112	48	gut	normal	ungestört
2.Tag	38,9	108	52	"	"	"
3.Tag	39,1	120	64	"	"	"
4.Tag	38,8	116	64	"	"	"

ntersuchung

Hb	Ery	Leuko	Eos.	Jug.	Stk.	Sgm.	gr.Ly	kl.Ly	Mono
72	9,35	14500	3	-	5	46	4	36	6
70	8,77	11650	1	-	8	37	5	37	12
58	8,68	10600	1	1	4	31	2	50	11
54	8,51	11700	1	-	5	41	4	39	10

ntersuchung

Farbe	Durchs.	Geruch	Spez.G.	pH	Zu	Eiw.	Sediment
farblos	klar	schw.phys.	1003	6,4	-	-	--
schw.gelbl.	klar	schw.phys.	1004	6,6	-	-	v.Pl.-Ep.
farblos	klar	schw.phys.	1003	6,7	-	-	v.Pl.-Ep.
farblos	klar	geruchlos	1002	6,4	-	-	--

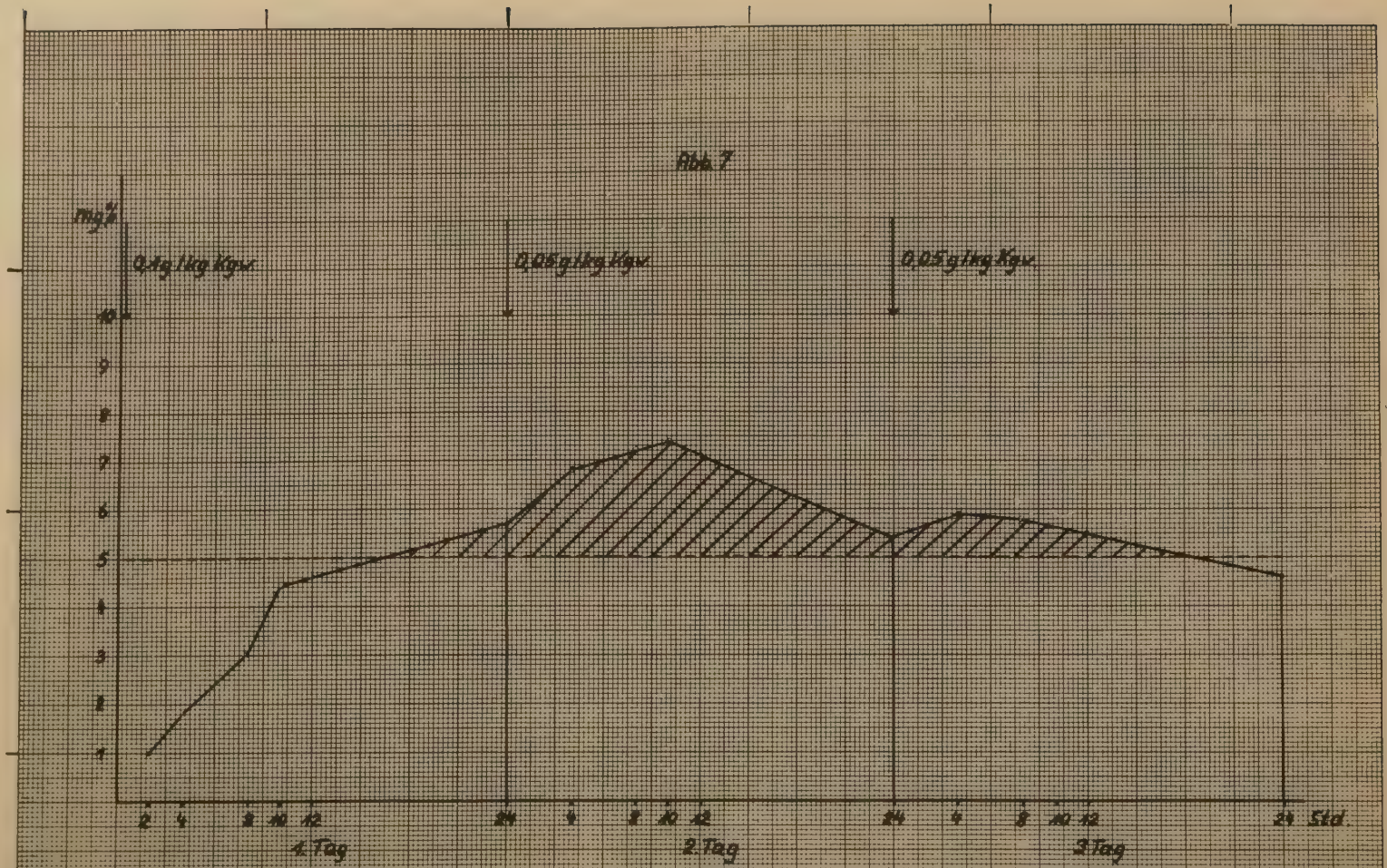


Abb. 7
mg%
0,1 g i kg Kgw.
0,05 g i kg Kgw.
0,05 g i kg Kgw.
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
2 4 8 10 12 24 4 8 10 12 24 4 8 10 12 24 Std.
1. Tag
2. Tag
3. Tag

Versuch 12

Alter: 22 Tage Gewicht: 53 kg
Dosis: 1.Tag: 0,1 g/kg Kpgw. = 5,3 g LEDERKYN
2. u. 3. Tag je 0,05 g/kg Kpgw. = je 2,65 g LEDERKYN

Blutspiegel (mg%)

	2	4	8	10	12	24 Std.
1.Tag	3,7	6,1	9,9	10,4	10,0	6,3
2.Tag	7,2	7,5	7,6	7,0	6,4	4,6
3.Tag	6,6	7,4	6,7	6,6	6,1	3,2

Der Verlauf der Blutkonzentrationen ist in Abbildung 8 dargestellt.

Allgemeinuntersuchung

	Temp.	Puls	Atmg.	App.	Kot	Allgemeinbef.
1.Tag	39,2	108	52	gut	normal	ungestört
2.Tag	39,1	120	64	"	"	"
3.Tag	39,2	112	68	"	"	"
4.Tag	39,1	128	60	"	"	"

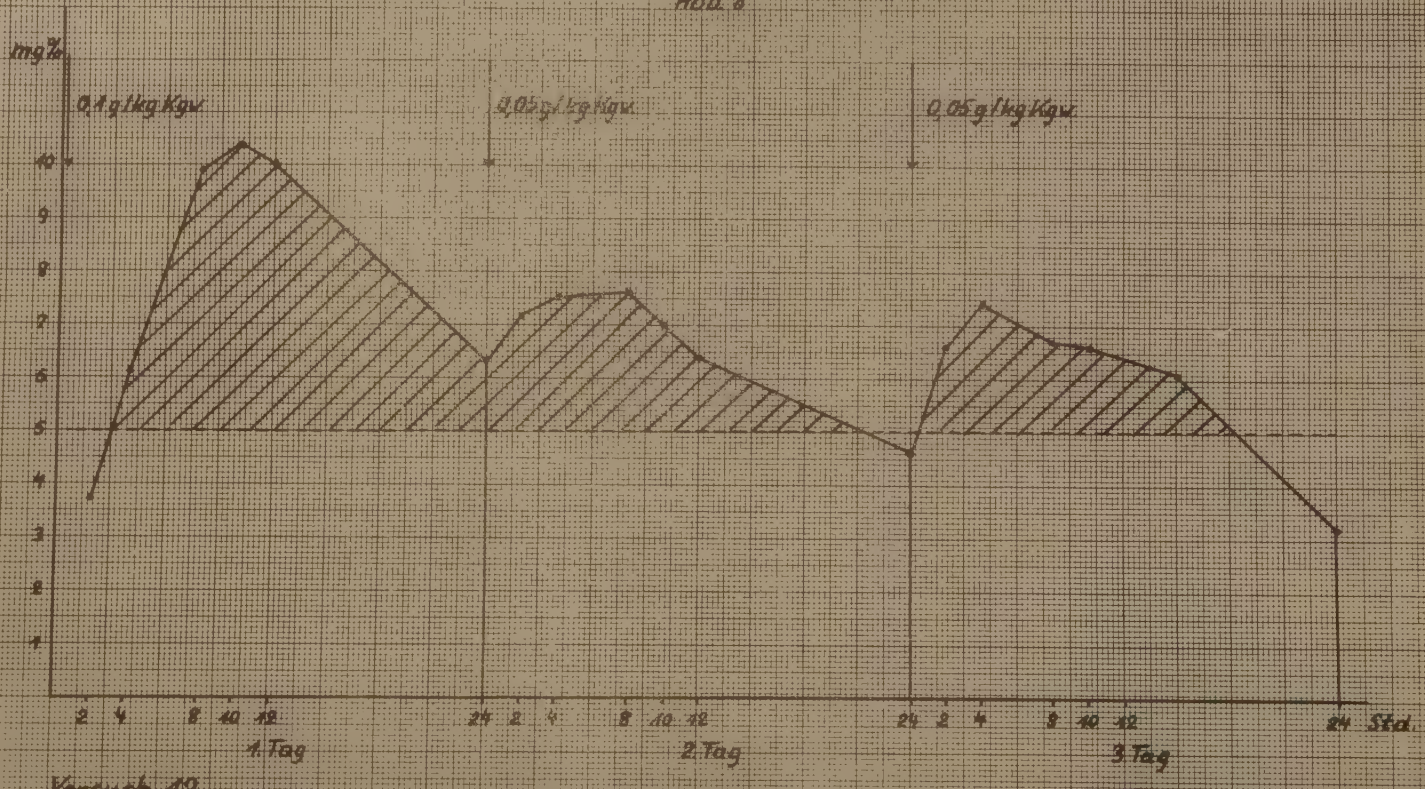
Blutuntersuchung

	Hb	Ery	Leuko	Eos	Jug.	Stk.	Sgm.	gr.Ly	kl.Ly	Mono
1.Tag	51	7,50	6120	3	2	1	16	3	71	4
2.Tag	45	8,03	7010	2	1	2	14	3	72	6
3.Tag	43	10,50	11000	2	1	1	7	10	70	9
4.Tag	45	10,00	12600	1	-	1	23	6	61	8

Harnuntersuchung

	Farbe	Durchs.	Geruch	Spez.G.	pH	Zu	Eiw.	Sediment
1.Tag	farblos	klar	geruchlos	1002	6,4	-	-	v.Pl.-Ep.
2.Tag	farblos	klar	schw.phys.	1001	6,3	-	-	--
3.Tag	blaßgelb	klar	physiol.	1003	5,8	-	-	v.Pl.-Ep.u.Leuko
4.Tag	blaßgelb	klar	geruchlos	1001	6,2	-	-	v.Pl.-Ep.

Abb. 8


mg%
0,1 g/kg Kgw.
0,05 g/kg Kgw.
0,05 g/kg Kgw.
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
2 4 8 10 12 24 2 4 8 10 12 24 2 4 8 10 12 24 Std.
1. Tag
2. Tag
3. Tag

erusch 13

Alter: 15 Tage Gewicht: 48 kg
Dosis: 1.Tag: 0,1 g/kg Kpgw. = 4,8 g LEDERKYN
2. u. 3. Tag je 0,05 g/kg Kpgw. = je 2,4 g LEDERKYN

Blutspiegel (mg%)

	2	4	8	10	12	24 Std.
1.Tag	2,9	5,2	7,0	6,7	6,6	6,4
2.Tag	-	8,5	8,9	8,2	7,6	5,6
3.Tag	-	5,7	7,6	7,2	6,4	5,2

Der Verlauf der Blutkonzentrationen ist in Abbildung 9 dargestellt.

Allgemeinuntersuchung

	Temp.	Puls	Atmg.	App.	Kot	Allgemeinbef.
1.Tag	39,0	164	48	gut	normal	ungestört
2.Tag	38,8	144	56	"	"	"
3.Tag	39,0	132	52	"	"	"
4.Tag	39,1	136	60	"	"	"

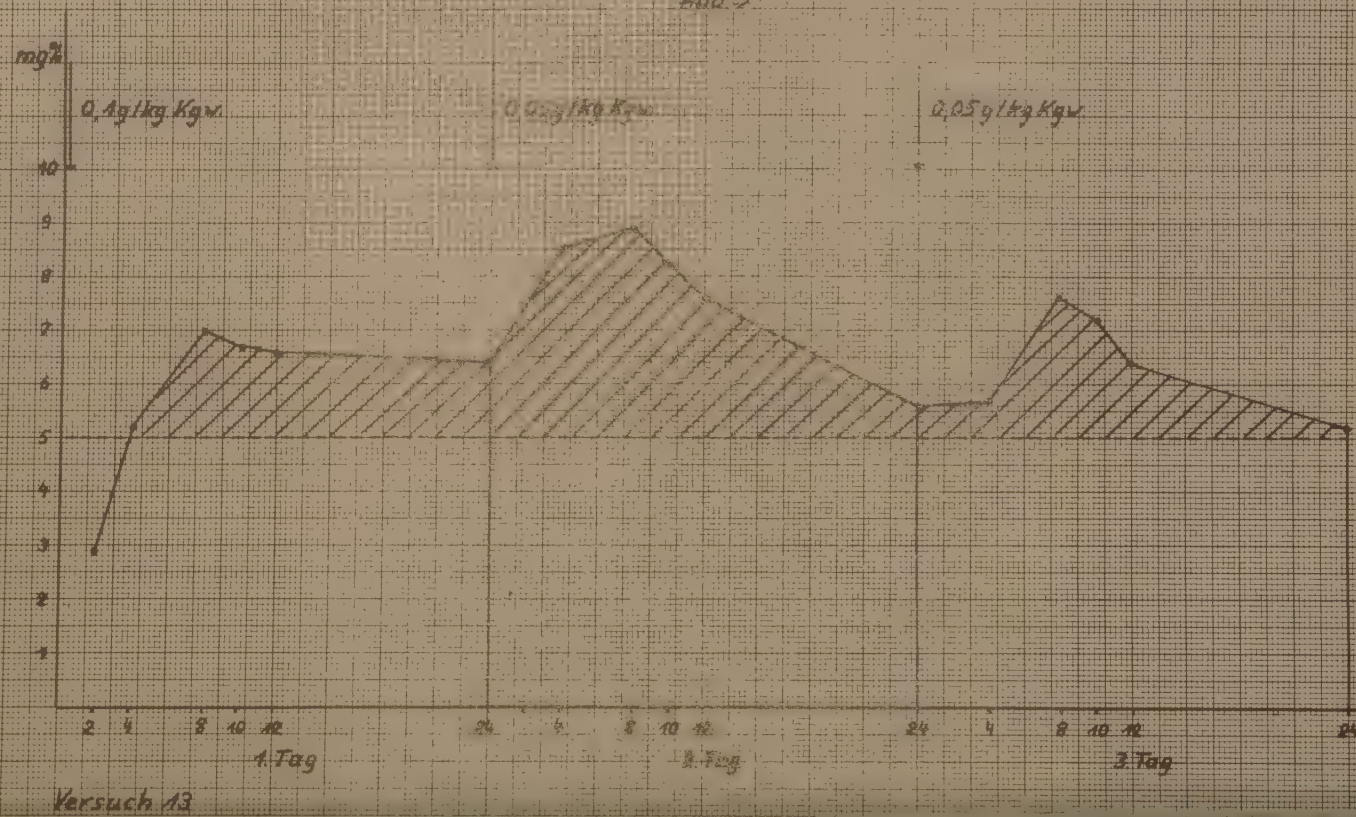
lutuntersuchung

	Hb	Ery	Leuko	Eos	Jug.	Stk.	Sgm.	gr.Ly	kl.Ly	Mono
.Tag	61	8,12	10600	1	1	5	15	5	68	5
.Tag	52	7,17	8000	-	-	7	29	5	52	7
.Tag	58	7,65	10500	-	-	6	37	7	39	11
.Tag	48	9,80	9800	1	-	11	32	12	35	9

arnuntersuchung

	Farbe	Durchs.	Geruch	Spez.G.	pH	Zu	Eiw.	Sediment
.Tag	hellgelb	klar	geruchlos	1002	5,8	-	-	v.Pl.-Ep.
.Tag	hellgelb	klar	schw.phys.	1004	5,7	-	-	v.Pl.-Ep.u.Leuko
.Tag	blaßgelb	klar	schw.phys.	1010	6,2	-	-	v.Pl.-Ep.u.Leuko
.Tag	blaßgelb	klar	geruchlos	1008	6,1	-	-	v.Pl.-Ep.

Abb. 4



Versuch 13

ersuch 14

Alter: 24 Tage Gewicht: 60 kg
Dosis: 1.Tag: 0,1 g/kg Kpgw. = 6,0 g LEDERKYN
2. u. 3. Tag je 0,05 g/kg Kpgw. = je 3,0 g LEDERKYN

Blutspiegel (mg%)

	2	4	8	10	12	24 Std.
1.Tag	3,4	7,0	8,4	8,0	7,2	6,0
2.Tag	6,2	7,8	6,6	6,2	6,1	4,2
3,Tag	5,3	6,7	8,0	7,7	6,5	4,0

Der Verlauf der Blutkonzentrationen ist in Abbildung 10 dargestellt.

Allgemeinuntersuchung

	Temp.	Puls	Atmg.	App.	Kot	Allgemeinbef.
1.Tag	39,2	136	48	gut	normal	ungestört
2.Tag	39,1	144	44	"	"	"
3.Tag	38,9	120	52	"	"	"
4.Tag	38,8	128	60	"	"	"

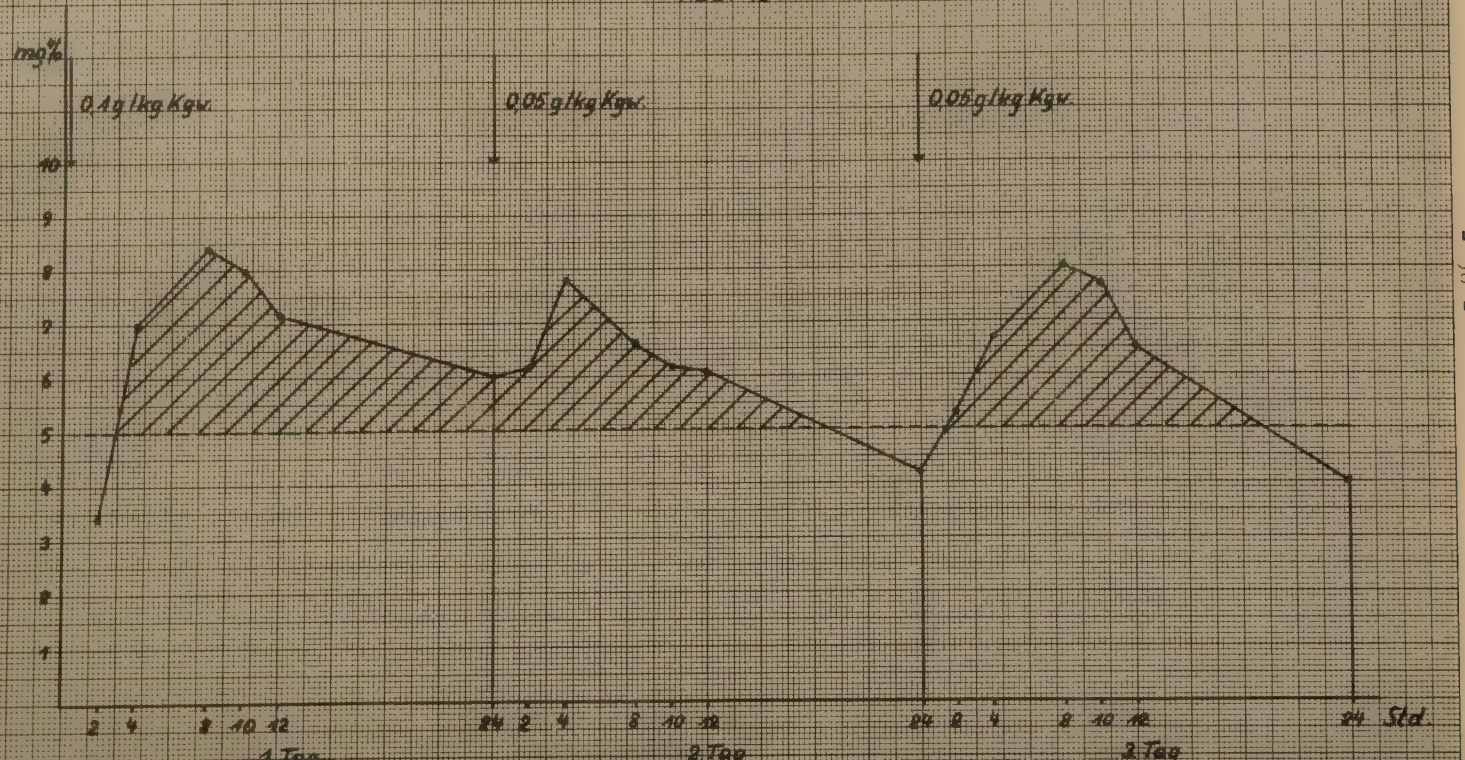
utuntersuchung

	Hb	Ery	Leuko	Baso	Eos	Jug.	Stk.	Sgm.	gr.Ly	kl.Ly	Mono
Tag 60	8,10	10100	2	2	-	3	40	3	43	7
Tag 59	7,58	9850	2	3	-	2	36	7	44	6
Tag 54	7,31	10950	2	6	-	4	51	10	15	12
Tag 61	7,30	10000	-	10	-	2	27	8	46	7

rnuntersuchung

	Farbe	Durchs.	Geruch	Spez.G.	pH	Zu	Eiw.	Sediment
Tag	gelb	klar	physiol.	1018	6,5	-	-	Pl.-Ep.u.Leuko
Tag	gelb	klar	physiol.	1026	6,7	-	-	v.Pl.-Ep.
Tag	hellgelb	klar	schw.phys.	1016	6,8	-	-	Pl.-Ep.u.Leuko
Tag	hellgelb	klar	schw.phys.	1014	6,8	-	-	v.Pl.-Ep.

Abb. 10


mg%
0,1 g/kg Kgw.
0,05 g/kg Kgw.
0,05 g/kg Kgw.
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
2 4 8 10 12 24 2 4 8 10 12 24 2 4 8 10 12 24 Std.
1 Tag
2 Tag
3 Tag

Versuch 15

Alter: 19 Tage Gewicht: 45 kg
Dosis: 1.Tag: 0,1 g/kg Kpgw. = 4,5 g LEDERKYN
2. u. 3. Tag je 0,05 g/kg Kpgw. = je 2,25g LEDERKYN

Blutspiegel (mg%)

	2	4	8	10	12	24 Std.
1.Tag	3,8	5,9	9,1	9,0	8,4	6,2
2.Tag	-	8,4	9,4	8,8	7,9	5,4
3.Tag	-	5,6	8,3	7,1	6,2	5,1

Der Verlauf der Blutkonzentrationen ist in Abbildung 11 dargestellt.

Allgemeinuntersuchung

	Temp.	Puls	Atmg.	App.	Kot	Allgemeinbef.
1.Tag	38,9	88	44	gut	normal	ungestört
2.Tag	38,7	80	48	"	"	"
3.Tag	38,9	104	40	"	"	"
4.Tag	38,6	96	52	"	"	"

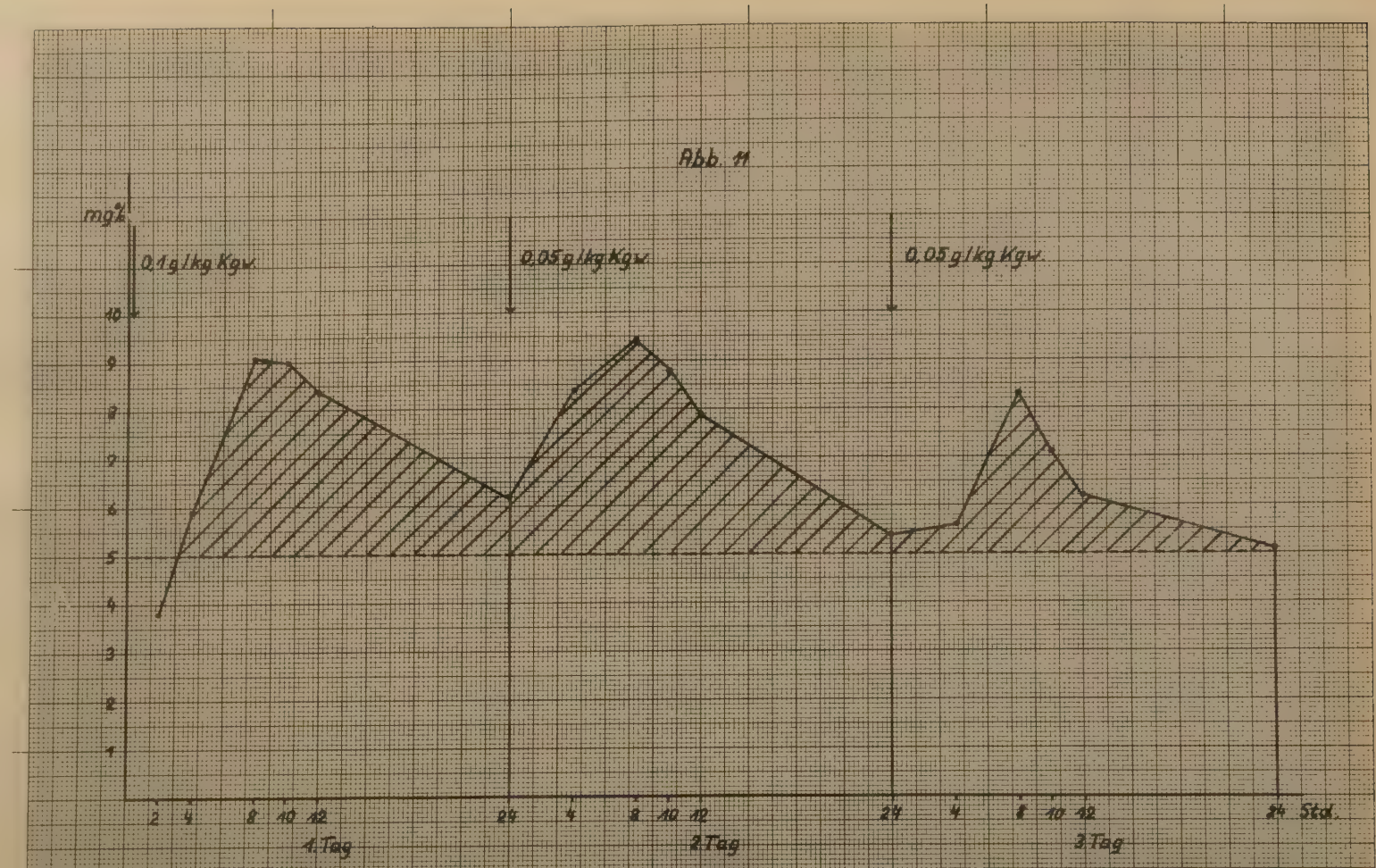
Blutuntersuchung

	Hb	Ery	Leuko	Baso	Eos	Jug.	Stk.	Sgm.	gr.Ly	kl.Ly	Mono
1.Tag	72	7,56	10400	-	-	-	3	50	3	38	6
2.Tag	71	8,24	8380	1	1	-	6	38	3	42	9
3.Tag	62	8,66	9870	1	2	1	2	28	2	56	9
4.Tag	64	8,49	11000	1	2	-	5	34	5	43	10

Harnuntersuchung

	Farbe	Durchs.	Geruch	Spez.G.	pH	Zu	Eiw.	Sediment
1.Tag	hellgelb	klar	physiol.	1009	6,3	-	-	Pl.-Ep.u.Leuko
2.Tag	blaßgelb	klar	physiol.	1010	6,2	-	-	v.Pl.-Ep.u.Leuko
3.Tag	farblos	klar	schw.phys.	1006	6,2	-	-	v.Pl.-Ep.
4.Tag	blaßgelb	klar	geruchlos	1006	6,1	-	-	v.Pl.-Ep.

Abb. 11


mg%
0,1 g/kg Kgw.
0,05 g/kg Kgw.
0,05 g/kg Kgw.
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
2 4 8 10 12 24 4 8 10 12 24 4 8 10 12 24 Std.
1. Tag
2. Tag
3. Tag

Versuch 16

Alter: 31 Tage Gewicht: 62 kg
Dosis: 3 Tage je 0,1 g/kg Kpgw. = je 6,2 g LEDERKYN

Blutspiegel (mg%)

	2	4	8	10	12	24 Std.
1.Tag	2,8	5,8	8,8	10,6	11,6	5,4
2.Tag	-	6,3	8,1	9,0	7,8	6,3
3.Tag	-	7,1	8,4	8,5	7,5	5,7

Der Verlauf der Blutkonzentrationen ist in Abbildung 12 dargestellt.

Allgemeinuntersuchung

	Temp.	Puls	Atmg.	App.	Kot	Allgemeinbef.
1.Tag	39,4	144	56	gut	normal	ungestört
2.Tag	39,2	136	52	"	"	"
3.Tag	39,4	132	52	"	"	"
4.Tag	39,1	140	64	"	"	"

Blutuntersuchung

	Hb	Ery	Leuko	Eos	Jug.	Stk.	Sgm.	gr.Ly	kl.Ly	Mono
1.Tag	64	5,80	6700	14	-	4	20	3	54	5
2.Tag	69	5,45	8650	13	1	4	32	6	39	5
3.Tag	55	6,21	9380	10	-	5	35	6	36	8
4.Tag	57	5,89	10120	14	-	6	28	5	36	11

Harnuntersuchung

	Farbe	Durchs.	Geruch	Spez.G.	pH	Zu	Eiw.	Sediment
1.Tag	farblos	klar	schw.phys.	1005	6,3	-	-	v.Pl.-Ep.
2.Tag	farblos	klar	geruchlos	1003	6,4	-	-	v.Pl.-Ep.
3.Tag	hellgelb	klar	schw.phys.	1007	5,9	-	-	v.Pl.-Ep.
4.Tag	blaßgelb	klar	schw.phys.	1003	6,2	-	-	--

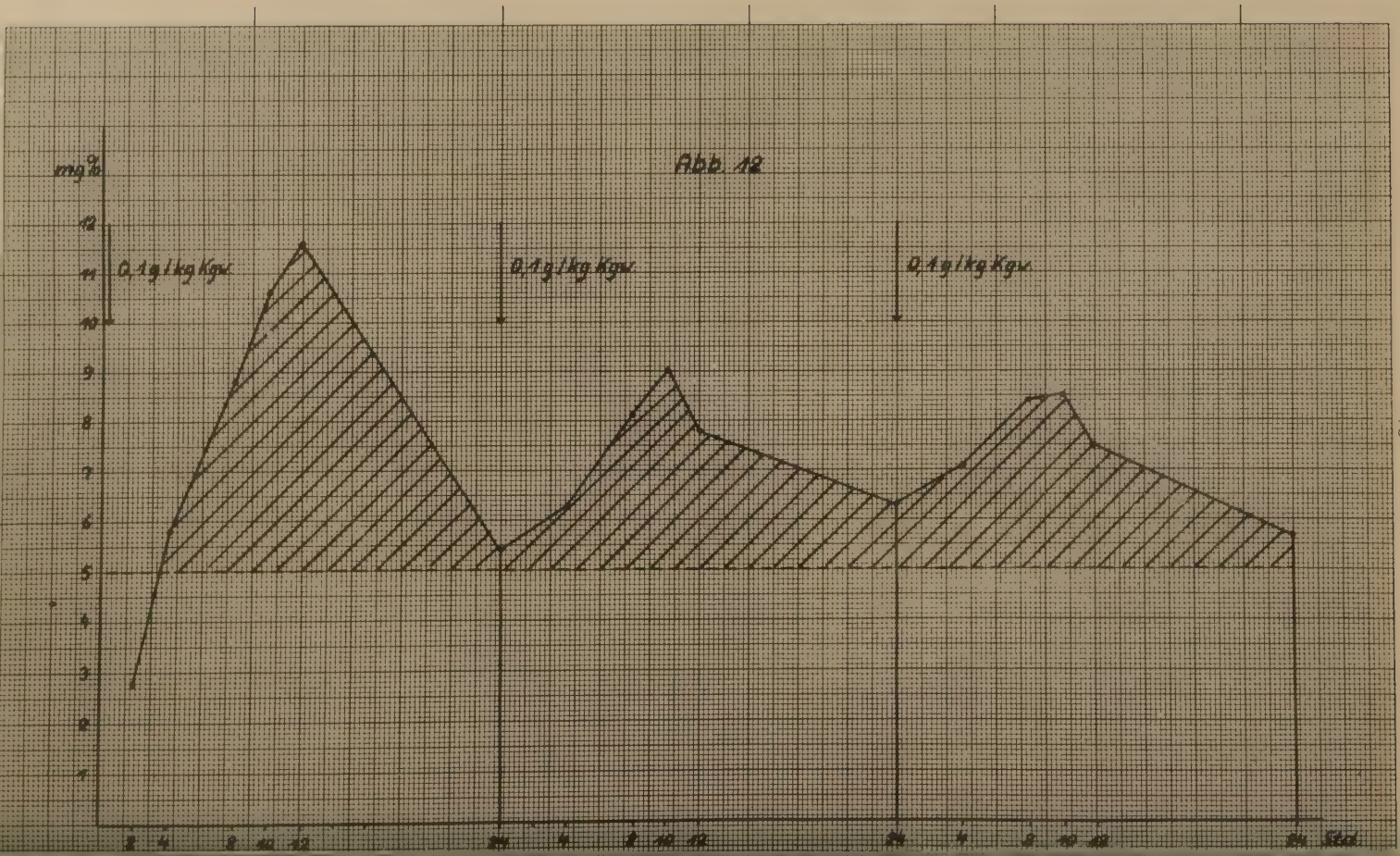

mg%
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0,1 g/kg Kgw.
0,1 g/kg Kgw.
0,1 g/kg Kgw.
2
4
6
10
12
24
Std.

Abb. 12

Versuch 17

Alter: 9 Tage Gewicht: 33,5 kg
Dosis: 3 Tage je 0,1 g/kg Kpgw. = je 3,35 g LEDERKYN

Blutspiegel (mg%)

	2	4	8	10	12	24 Std.
1.Tag	0,8	1,3	5,2	6,8	7,9	7,4
2.Tag	-	7,7	9,9	10,2	9,3	9,1
3.Tag	-	9,5	9,9	9,8	9,5	8,5

Der Verlauf der Blutkonzentrationen ist in Abbildung 13 dargestellt.

Allgemeinuntersuchung

	Temp.	Puls	Atmg.	App.	Kot	Allgemeinbef.
1.Tag	39,6	148	64	gut	normal	ungestört
2.Tag	39,4	140	56	"	"	"
3.Tag	39,2	136	56	"	"	"
4.Tag	39,5	144	60	"	"	"

lutuntersuchung

	Hb	Ery	Leuko	Eos	Jug.	Stk.	Sgm.	gr.Ly	kl.Ly	Mono
.Tag	76	6,62	10600	1	2	10	26	3	48	10
.Tag	55	7,85	9300	-	-	8	38	5	34	15
.Tag	47	7,63	7850	2	-	9	32	5	38	13
.Tag	44	7,34	9110	1	-	18	42	2	27	10

arnuntersuchung

	Farbe	Durchs.	Geruch	Spez.G.	pH	Zu	Eiw.	Sediment
.Tag	blaßgelb	klar	schw.phys.	1007	6,3	-	-	Pl.-Ep.
.Tag	blaßgelb	klar	schw.phys.	1005	6,4	-	-	v.Pl.-Ep.u.Leuko
.Tag	farblos	klar	geruchlos	1003	6,2	-	-	v.Pl.-Ep.u.Leuko
.Tag	blaßgelb	klar	schw.phys.	1003	5,9	-	-	v.Pl.-Ep.

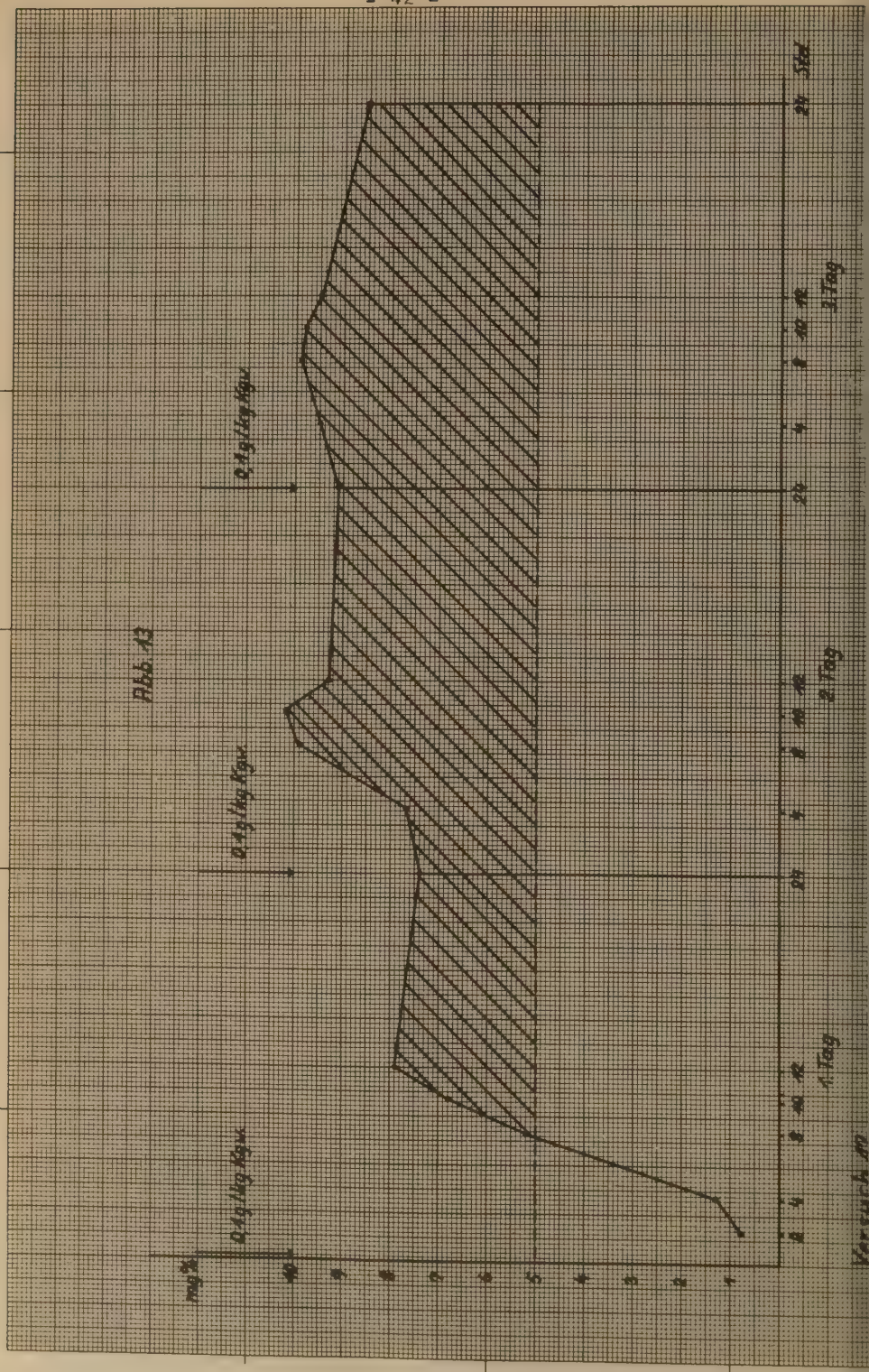

mg%
0,4 g/kg Körper
0,4 g/kg Körper
0,4 g/kg Körper
1 Tag
2 Tag
3 Tag
Versuch 10

Abb. 13

Versuch 18

Alter: 9 Tage Gewicht: 35,5 kg
Dosis: 3 Tage je 0,15 g/kg Kpgw. = je 5,325 g LEDERKYN

Blutspiegel (mg%)

	2	4	8	10	12	24 Std.
1.Tag	3,6	4,5	5,7	9,7	13,2	12,6
2.Tag	-	13,6	15,2	15,9	16,2	13,8
3.Tag	-	14,5	15,6	15,3	15,1	11,1

Der Verlauf der Blutkonzentrationen ist in Abbildung 14 dargestellt.

Allgemeinuntersuchung

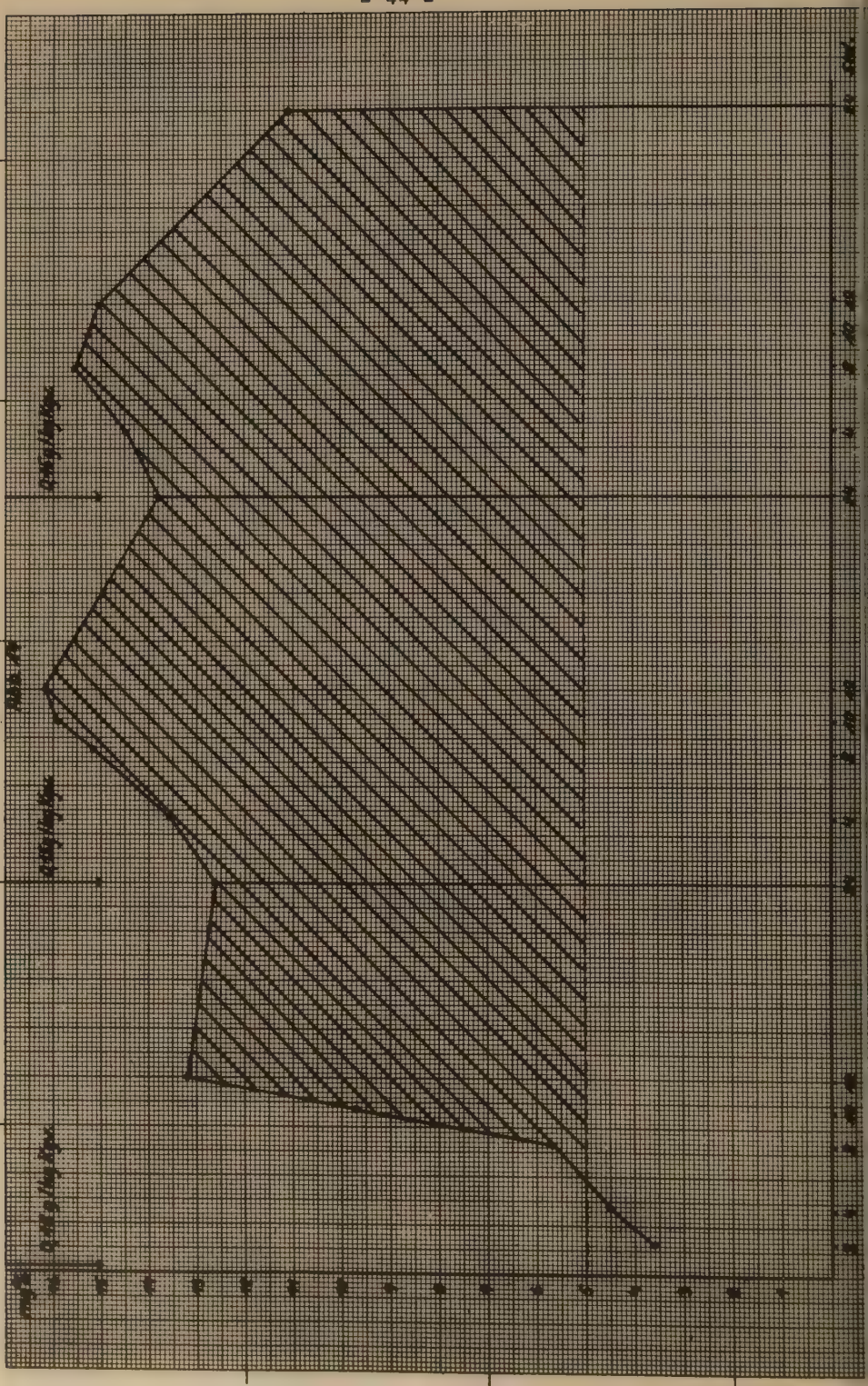
	Temp.	Puls	Atmg.	App.	Kot	Allgemeinbef.
1.Tag	38,9	112	56	gut	normal	ungestört
2.Tag	38,8	116	60	"	"	"
3.Tag	39,0	120	64	"	"	"
4.Tag	39,1	120	64	"	"	"

Blutuntersuchung

	Hb	Ery	Leuko	Eos	Jug.	Stk.	Sgm.	gr.Ly	kl.Ly	Mono
1.Tag	58	7,79	9700	-	3	14	29	8	41	5
2.Tag	56	8,03	7800	-	2	20	33	5	28	12
3.Tag	48	8,68	8100	-	-	13	40	5	28	14
4.Tag	52	10,12	7000	-	-	22	33	4	32	9

Harnuntersuchung

	Farbe	Durchs.	Geruch	Spez.G.	pH	Zu	Eiw.	Sediment
1.Tag	gelb	klar	schw.phys.	1014	5,9	-	-	v.Pl.-Ep.
2.Tag	blaßgelb	klar	schw.phys.	1012	6,2	-	-	v.Pl.-Ep.
3.Tag	blaßgelb	klar	schw.phys.	1007	6,3	-	-	v.Pl.-Ep.
4.Tag	blaßgelb	klar	geruchlos	1009	5,8	-	-	v.Pl.-Ep.

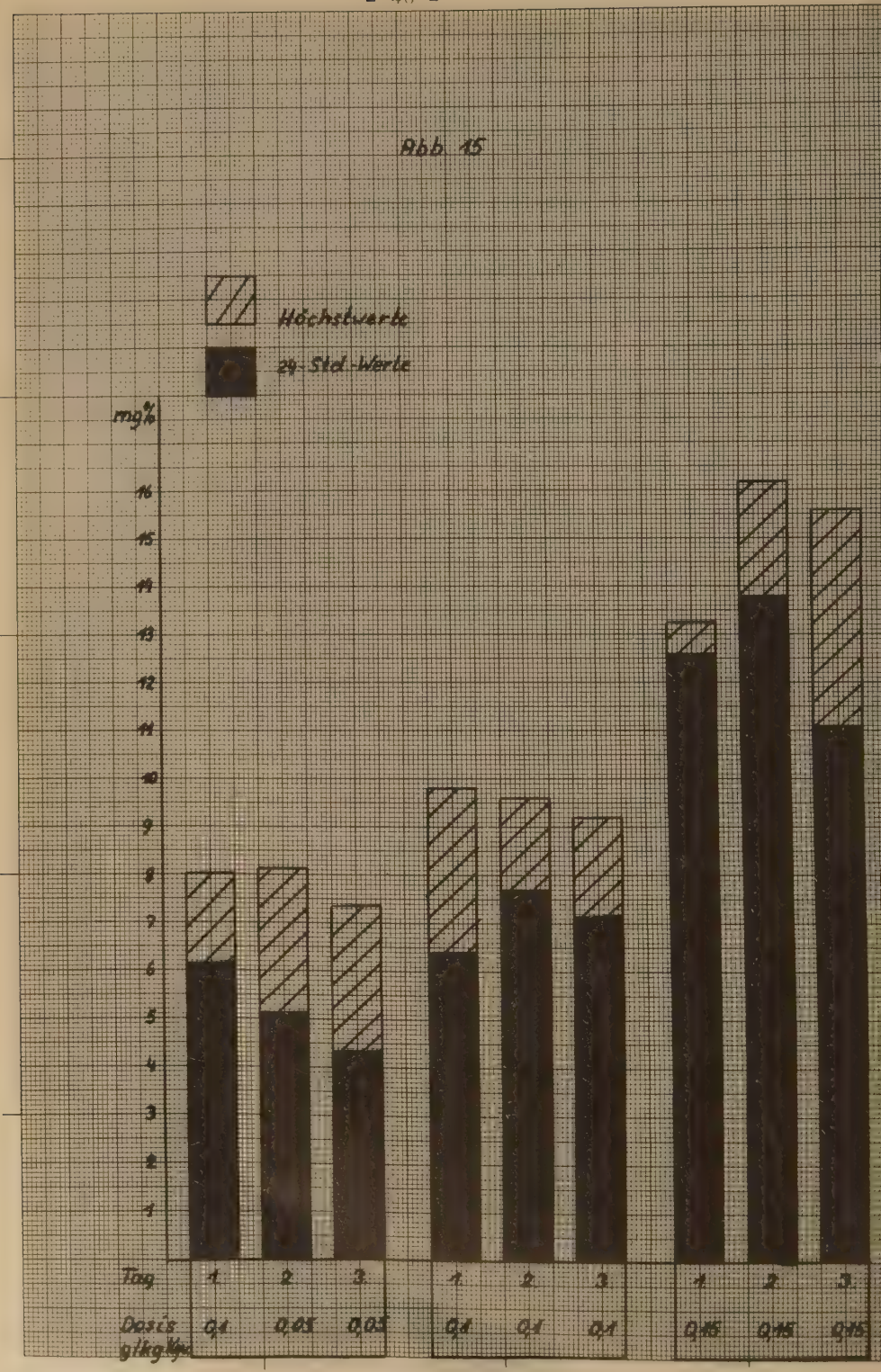


Die täglichen Höchst- und 24-Stunden-Werte der Hauptversuche sind in der Tabelle 4 zusammengestellt. In der Abbildung 15 sind die aus den Versuchen 9 bis 17 jeweils errechneten Durchschnittswerte und die Werte des Versuches 18 (0,15 g/kg Körpergewicht je Tag) dargestellt.

Tabelle 4

Versuch	Dosis in g/kg Kpgw.			Blutspiegel in mg%					
Nr.	1.Tg.	2.Tg.	3.Tg.	1.Tag		2.Tag		3.Tag	
				max.	24Std.	max.	24Std.	max.	24Std.
9	0,1	0,05	0,05	5,9	5,9	6,7	4,8	5,5	2,9
10	0,1	0,05	0,05	9,9	6,6	9,0	5,7	8,9	5,4
11	0,1	0,05	0,05	5,7	5,7	7,4	5,4	5,8	4,6
12	0,1	0,05	0,05	10,4	6,3	7,6	4,6	7,4	3,2
13	0,1	0,05	0,05	6,9	6,4	8,9	5,6	7,6	5,2
14	0,1	0,05	0,05	8,4	6,0	7,8	4,3	8,0	4,0
15	0,1	0,05	0,05	9,1	6,2	9,4	5,4	8,3	5,1
16	0,1	0,1	0,1	11,6	5,4	8,9	6,3	7,5	5,7
17	0,1	0,1	0,1	7,9	7,4	10,2	9,1	9,9	8,5
18	0,15	0,15	0,15	13,2	12,6	16,2	13,8	15,6	11,1

Abb 15


Höchstwerte
29. Std.-Werte
mg%
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
Tag
1
2
3
1
2
3
1
2
3
Dosis g/kg Kg
0,1
0,05
0,05
0,1
0,1
0,1
0,15
0,15
0,15

Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Hauptversuchen:

a) Mit einer Initialdosis von 0,1 g/kg Körpergewicht und einer täglichen Nachdosierung von 0,05 g/kg Körpergewicht LEDERKYN konnte der Blutspiegel nur bei drei Kälbern (Versuche 10, 13, 15) über drei Tage in therapeutisch wirksamer Höhe gehalten werden. Bei den übrigen vier Tieren (Versuche 9, 11, 12, 14) lagen die Blutspiegel 24 Stunden nach der letzten Applikation zwischen 2,9 (Versuch 9) und 4,6 mg% (Versuch 11).

b) Mit dreimaliger Verabfolgung von je 0,1 g/kg Körpergewicht im Abstand von 24 Stunden konnten therapeutische Blutkonzentrationen über jeweils 24 Stunden aufrechterhalten werden.

c) Bei einer dreimaligen Verabreichung von je 0,15 g/kg Körpergewicht im Abstand von 24 Stunden betrugen die 24 Stundenwerte zwischen 11,1 und 13,8 mg% (Versuch 18).

d) Toxische Nebenerscheinungen waren bei keinem Tier feststellbar. Die Ergebnisse der Blut- und Harnuntersuchungen zeigten keine Abweichungen von den Ausgangswerten, die auf die Sulfonamidmedikation hätten zurückgeführt werden können.

IV. Diskussion.

Nachdem sich im ersten Vorversuch ergeben hatte, daß die Dosis von 0,05 g/kg Körpergewicht zur Erzielung eines therapeutisch wirksamen Blutspiegels nicht ausreichend war, wurde sie in den Versuchen 2 bis 17 auf 0,1 g/kg Körpergewicht erhöht. Die Maximalwerte lagen dann bei den Kälbern 5 bis 15 zwischen 5,7 und 11,6 mg% (Durchschnitt 9,5). Mit Ausnahme des dritten Versuches wurden bei allen Tieren nach 24 Stunden noch Konzentrationen nachgewiesen, die der Forderung nach einem therapeutischen Mindesblutspiegel von 5 mg% entsprachen. (5,0 bis 7,6 mg%).

Von der Überlegung ausgehend, daß die SMP-Konzentration im Blut vor der ersten Medikation gleich null ist, unmittelbar vor der Nachdosierung, also nach 24 Stunden, aber mindestens 5 mg% beträgt, wurde versucht, mit der halben Initialdosis den Blutspiegel auf therapeutisch wirksamer Höhe zu halten. So erhielten die Kälber der ersten Hauptversuchsgruppe (Versuche 9 bis 15) am zweiten und dritten Tag nur je 0,05 g LEDERKYN/kg Körpergewicht. In vier Fällen (Versuche 9, 11, 13, 15) konnte am zweiten Tag durch diese Dosierung der Höchstspiegel des ersten Tages noch überschritten werden. In den Versuchen 10, 11 und 14 war der Höchstwert niedriger als am Vortage. Die 24-Stunden-Werte des zweiten Tages lagen zwischen 4,3 und 5,7 mg% (Durchschnitt 5,1 mg%) und erreichten in keinem Fall die Werte des Vortages. In den Versuchen 9, 12 und 14 wurde der therapeutische Mindestblutspiegel von 5 mg% nach 24 Stunden nicht vollständig erreicht. Am dritten Tag - die Nachdosierungen wurden wieder mit 0,05 g/kg Körpergewicht durchgeführt - waren mit Ausnahme von Versuch 14 die Maximalwerte niedriger als am zweiten Tag. Die abfallende Tendenz zeigte sich ebenfalls in den 24-Stunden-Werten, die nur bei drei (Versuche 10, 13, 15) von sieben Kälbern über der geforderten Mindestkonzentration von 5 mg% lagen.

Zusammenfassend kann für diese Versuchsgruppe gesagt werden, daß mit einer Initialdosis von 0,1 g/kg Körpergewicht und einer zweimaligen Nachdosierung von je 0,05 g/kg Körpergewicht im Abstand von 24 Stunden zwar bei drei von sieben Kälbern der Blutspiegel über drei Tage auf therapeutisch wirksamer Höhe gehalten werden konnte, eine in jedem Fall sichere Erhaltung des therapeutischen Blutspiegels am dritten Tag ist aber mit diesem Dosierungsschema nicht gewährleistet.

In den Versuchen 16 und 17 wurden daher die Blutkonzentrationen nach dreimaliger Applikation von je 0,1 g/kg Körpergewicht untersucht. Auch hier traten individuelle Unterschiede wieder deutlich in Erscheinung. Bei Versuch 16 betrug die Blutkonzentration schon nach zwei Stunden fast 3 mg% und hatte nach vier Stunden die 5 mg%-Grenze überschritten, was bei dem zweiten Tier (Versuch 17) erst nach acht Stunden der Fall war. Die Maximalwerte wurden in beiden Versuchen nach 12 Stunden erreicht (Versuch 16: 11,6, Versuch 17: 7,9 mg%, also eine Differenz von fast 4 mg%). Dem steileren Anstieg des einen Blutspiegels folgte ein schnellerer Abfall und umgekehrt, so daß der 24-Stunden-Wert bei dem ersten Tier nur wenig über 5 mg% betrug, während er bei dem zweiten Kalb kaum unter den Höchstwert abgesunken war. Am zweiten Tag lagen die Blutkonzentrationen bei diesem Kalb durchweg über denen des Vortages und auch höher als bei dem Kalb 16. Nach der zweiten Nachdosierung blieben die Blutspiegel fast auf gleicher Höhe, jedoch fielen die 24-Stunden-Werte stärker ab als am Vortage. Im Versuch 16 war wiederum ein schnelleres Absinken des Blutspiegels zu beobachten.

Nach einer täglichen Dosis von 0,1 g/kg Körpergewicht dürften demnach die Blutkonzentrationen - trotz individueller Schwankungen - auf jeden Fall über einige Tage innerhalb der therapeutischen Wirkungsbreite gehalten werden können. Eine Kumulation ist dabei nicht zu befürchten.

Im Versuch 18 wurde die Dosis auf dreimal 0,15 g/kg Körpergewicht erhöht. Am ersten Tag wurde ein therapeutisch wirksamer Blutspiegel nach vier Stunden und der Höchstwert (13,2 mg%) nach 12 Stunden erreicht. Der 24-Stunden-Wert betrug 12,6 mg%, Die Konzentrationen lagen am zweiten Tag durchweg höher (Maximalwert 16,2; 24-Stunden-Wert 13,8 mg%). Am dritten Tag betrug der Maximalwert 15,6 mg%, wobei sich die abfallende Tendenz der Blutspiegel auch in der Höhe des 24-Stunden-Wertes (11,1 mg%) zeigte.

Dieser Versuch zeigt, daß selbst bei einer Erhöhung der Dosis und daraus sich ergebenden höheren Blutspiegelwerten die Gefahr einer Kumulation nicht zu befürchten ist. Die Geschwindigkeit des Konzentrationsanstieges und -abfalles wird durch die Höhe der Dosis kaum beeinflußt.

Der Einfluß der A p p l i k a t i o n s z e i t macht sich in den abweichenden Werten der Versuche 2, 3, 4 und 9 bemerkbar. Bei diesen Kälbern wurde das LEDERKYN entweder nach dem Tränken (morgens oder abends, Versuche 3, 4, 9) oder unmittelbar vor der Abendtränke (Versuch 2) verabreicht. Der Anstieg des Blutspiegels erfolgte hier so langsam, daß die Höchstkonzentrationen erst nach 24 bzw. 36 Stunden (Versuch 3) erreicht wurden und im allgemeinen etwas niedriger lagen als bei den Tieren, die das LEDERKYN morgens vor dem Tränken erhielten. Ein Vergleich der 48-Stunden-Werte mit denen der übrigen Versuche zeigt dagegen keine wesentlichen Unterschiede. Bei allen Versuchstieren, denen das LEDERKYN m o r g e n s v o r dem Tränken verabreicht wurde, erreichte der Blutspiegel seinen Höchstwert - unabhängig von der Dosis - zwischen 8 und 12 Stunden nach der Applikation.

Aus den gesamten Ergebnissen der Vor- und Hauptversuche ist zu ersehen, daß mit einer Dosis von 0,1 g/kg Körpergewicht beim Kalb ein ausreichend hoher SMP-Blutspiegel erzielt werden kann. Dabei ist zu berücksichtigen, daß

die Tabletten möglichst auf nüchternem Magen verabreicht werden sollten, da sonst eine therapeutisch wirksame Blutkonzentration nicht immer gewährleistet ist oder erst nach mehr als 12 Stunden erreicht wird. Wegen der großen individuellen Schwankungsbreite empfiehlt es sich, die Nachdosierung alle 24 Stunden in gleicher Höhe wie die Anfangsdosis (0,1 g/kg Körpergewicht) vorzunehmen. Eine weitere Erhöhung der Dosis auf 0,15 g/kg Körpergewicht dürfte nur in sehr schweren, akuten Krankheitsfällen erforderlich sein. Die Verweildauer des SMP im Organismus wird durch Erhöhung der Dosis nicht verlängert.

Vergleicht man Dosierung und Höhe der Blutspiegel nach oraler Applikation von LEDERKYN mit den entsprechenden Untersuchungsergebnissen der bisher gebräuchlichen Sulfamethazine, z. B. SULMET (BENTHIEN 1959), so ergeben sich daraus nicht die Vorzüge der niedrigen Dosierung und der Langzeitwirkung, wie sie für den M e n s c h e n beschrieben wurden. Nur mit der gleichen Dosierungshöhe wie bei SULMET (0,1 g/kg Körpergewicht) wurden mit LEDERKYN vergleichbar hohe Blutspiegel (zwischen 5 und 10 mg%) erreicht. Hinzu kommt noch, daß das gut lösliche SULMET-Pulver wegen der bequemen und verlustlosen Applikationsform (Auflösung in der Milch) eine Nachdosierung durch den Tierbesitzer gestattet, ein Vorteil, der durch die Tablettenform des LEDERKYN nicht gewährleistet ist.

Aus den Ergebnissen der k l i n i s c h e n U n t e r s u c h u n g ist zu erkennen, daß das LEDERKYN keinen störenden Einfluß auf das Allgemeinbefinden der Kälber hatte.

Bei den B l u t u n t e r s u c h u n g e n fielen die niedrigen Hämoglobinwerte auf, die bei einigen Kälbern schon vor Beginn der Versuche bestanden, bei anderen Tieren jedoch erst am ersten oder zweiten Tag nach der LEDERKYN-Applikation festzustellen waren. Nach Abschluß des Versuches blieben die Werte in den

meisten Fällen auf dem gleichen niedrigen Stand, einige dagegen näherten sich wieder den Ausgangswerten. Wie anfangs erwähnt, wurden die Versuchskälber ausschließlich mit Milch oder Milchaustauschfutter ernährt. Bei solchen Tieren (Mastkondition) stellen niedrige Hb-Werte nichts Außergewöhnliches dar. Eine schnelle Gewichtszunahme bei reiner Milchernährung kann sogar zu einer ausgeprägten hypochromen Anämie führen (KUPFERSCHMIED 1957). Die gemessenen Werte lagen im Durchschnitt bei 55 Hb, das entspricht etwa 9 g% Hämoglobin. Der Mittelwert für Mastkälber im Alter von 9 bis 50 Tagen wird von KUPFERSCHMIED mit 9,2 g% angegeben. Es lassen sich also daraus keine Rückschlüsse auf eine toxische Nebenwirkung des LEDERKYN ziehen.

Die Anzahl der Erythrozyten je ml Blut entspricht bei Berücksichtigung des Alters und der Mastkondition der Kälber den Durchschnittswerten (JÉDLIČKA 1930, HOLMAN 1956, GREATOREX 1957, KUPFERSCHMIED 1957). Ein geringfügiges Absinken der Werte nach der LEDERKYN-Applikation war in einigen Fällen zu beobachten, dürfte aber für die Beurteilung der Toxizität unerheblich sein.

Die Zählung der Leukozyten führte zu ähnlichen Ergebnissen, womit die von STOLZ (1944) beschriebene Beobachtung, daß die Zahl der Leukozyten im nichtinfizierten Organismus nach Sulfonamid-Gaben absinkt, nur teilweise bestätigt werden kann. In mehreren Fällen war ein Anstieg der weißen Blutzellen zu verzeichnen, und in einigen Versuchen traten nur unwesentliche Schwankungen auf.

Im Differentialblutbild war neben einigen geringgradigen Schwankungen bei mehreren Tieren eine Zunahme der Segmentkernigen bei gleichzeitigem Abfall der kleinen Lymphozyten zu beobachten. Auffallend war der Anstieg der Monozyten in fast allen Versuchen.

Bei den H a r n u n t e r s u c h u n g e n konnten keine Besonderheiten festgestellt werden.

V. Zusammenfassung.

An 18 klinisch gesunden Kälbern im Alter von 8 bis 33 Tagen wurde nach verschieden hoher Dosierung die Sulfamethoxypyridazin-Konzentration im Blut bestimmt. Der Nachweis erfolgte nach der Methode von MARSHALL und BRATTON.
Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden die Ergebnisse der Allgemeinuntersuchung, des Blut- und Harnstatus herangezogen.

Es erhielten:

1 Kalb	einmal	0,05 g/kg Kpgw.	
7 Kälber	einmal	je 0,1 g/kg Kpgw.	
7 Kälber	einmal	je 0,1 g/kg Kpgw.	
	u. zweimal	je 0,05 g/kg Kpgw.	im Abstand von 24 Stunden
2 Kälber	dreimal	je 0,1 g/kg Kpgw.	im Abstand von 24 Stunden
1 Kalb	dreimal	je 0,15 g/kg Kpgw.	im Abstand von 24 Stunden

Ergebnisse

1) Mit einer einmaligen Dosis von 0,05 g/kg Körpergewicht konnte der geforderte therapeutisch wirksame Blutspiegel von 5 mg% nicht erreicht werden.

2) Nach Verabreichung von 0,1 g/kg Körpergewicht LEDERKYN betrugen die Blutspiegelwerte - abgesehen von einem Ausnahmefall - nach 24 Stunden noch über 5 mg%.

3) In drei von sieben Fällen genügten nach einer Initialdosis von 0,1 g/kg Körpergewicht am zweiten und dritten Tag Nachdosierungen in Höhe von 0,05 g/kg Körpergewicht, um die Blutkonzentration auf therapeutisch wirksamer Höhe zu halten. Bei vier Kälbern war jedoch der 24-Stundenwert des dritten Tages unter die 5 mg%-Grenze abgesunken. Um mit Sicherheit einen therapeutischen Blutspiegel zu erzielen, muß

also die jeweilige Nachdosierung in gleicher Höhe wie die oben angegebene Initialdosis erfolgen.

4) Im allgemeinen wurde die therapeutische Mindestkonzentration nach vier bis acht, der Höchstwert nach acht bis zwölf Stunden erreicht.

5) Mit der vorgeschlagenen Dosierung sind ausreichende Blutkonzentrationen nur gewährleistet, wenn die Applikation der LEDERKYN-Tabletten morgens vor dem Tränken erfolgt.

6) Bei einer Erhöhung der Initialdosis, sowie der Nachdosierungen auf 0,15 g/kg Körpergewicht konnte keine Kumulation festgestellt werden.

7) Die klinische Untersuchung der Versuchstiere und die Harnbefunde ließen keine Unverträglichkeitserscheinungen erkennen.
Die im Blutbild einiger Kälber gefundenen Abweichungen sind nicht so erheblich, daß sie als Symptom einer toxischen Nebenwirkung des LEDERKYN zu beurteilen wären. Durch weitere Versuche wäre zu klären, ob das SMP überhaupt für diese Erscheinungen verantwortlich gemacht werden kann.
An keinem der nach der Schlachtung untersuchten Kälber waren makroskopisch pathologisch-anatomische Veränderungen feststellbar.

8) Die Versuchsergebnisse zeigen, daß die orale Applikation von LEDERKYN bei K ä l b e r n nicht die niedrige Dosierung für eine Therapie zuläßt wie beim M e n s c h e n . Es ergibt sich daher kein Vorteil gegenüber den gebräuchlichen Sulfamethazinpräparaten.

VI. Literaturverzeichnis.

BALJET, J.W. (1959) — Experimentelle Untersuchungen über Sulfamethoxypyridazin (Lederkyn), ein neues Sulfonamid, beim Hund. Vet.med.Diss. Gießen

BENTHIEN, H.A. (1959) — Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit des "Sulmet" bei Kälbern und Schweinen nach subcutaner, intramuskulärer und oraler Applikation. Vet.med.Diss. F.U. Berlin

BOGER, W.P., STRICKLAND, C.S. u. J.M. GYLFE (1956) — Sulfamethoxypyridazin (Kynex), a new long-acting Sulfonamide. Antibiot.Med.Clin.Therap., 3, 378

BRATTON, A.C. u. E.K. MARSHALL (1939) — A new coupling component for sulfanilamide determination. J.Biol.Chem.Baltimore, 128, 537

CLAPPER, W.E. u. L.E. PLANK (1958) — Blood and Urine Concentrations of Sulfamethoxypyridazin in Hospital Patients. Antibiotics and Chemotherap., Wash. 8, 461

CLARK, J.H. u. Mitarbeiter — zit. nach ROEPKE u. Mitarb. (1957)

CLEVELAND, W.W., SMITH, G.F. u. R.B. LAWSON (1957/1958) — A Clinical Evaluation of Sulfamethoxypyridazin in Children Antib.Annual 86

DENNIG, H. u. H. WALTZ (1958) — Chemotherapie mit einem neuen, langwirkenden Sulfonamid Med. Klin. 53, 419

DOMAGK, G. (1942) — Sulfonamidtherapie bakterieller Infektionen im Experiment und in der Praxis. Dtsch.tierärztl.Wschr., 29/30, 301

DOMAGK, G. (1957) — Twenty five Years of Sulfonamide Therapy Ann.N.Y.Acad.Sc. 69, 380

van DYKE, H.B. u. Mitarbeiter — zitiert nach LITCHFIELD (1960)

FINLAND, M., JONES, W.F., ZIAT, M. u. G.R. CHERRICK (1957)	Sulfamethoxypyridazin, concentrations in blood and urine during oral administration of various dosages. Amer.J.Med.Sc., Philadelphia 234, 505
FOERSTER, D.K., MARTIN, W.J., McGUCKIN, W.F. u. D.R. NICHOLS (1956)	Concentrations in Blood and Urine of Sulfaethylthiadiazole, Sulfamethoxypyridazine and Sulfadiazine after oral Administration Proc.Staff Meet.Mayo Clin., 31, 678
FRISK, A.R. u. A. WASSEN (1956/1957)	Clinical Evaluation of Sulfamethoxypyridazin Antibiot.Ann. 424
GAGE, J.C. u. Mitarbeiter	zit. nach LITCHFIELD)1960)
GREATOREX, J.C. (1957)	Observations on the Haematology of Calves and Various Breeds of Adult Dairy Cattle Brit.Vet.J. 113, 469
HANSLIK, L. u. A. POPPE (1958)	Klinischer Erfahrungsbericht über ein neues, langwirkendes Sulfonamid (Sulfamethoxypyridazin - Lederkyn) Münch.med.Wschr., 100, 1704
HASCHEK, H. u. R. EHRENREICH (1958)	Sulfamethoxypyridazin (Kynex), ein neues, langwirkendes Sulfonamid Wien.med.Wschr., 108, 197
HOLMAN, H.H. (1956)	Changes Associated with Age in the Blood-Picture of Calves and Heifers Brit.Vet.J., 112, 91
JACKSON, G. u. H. GRIEBLE (1957)	Sulfamethoxypyridazin: Pharmacological Observations and Clinical Use in the Treatment of Urinary Tract Infections Ann.N.Y.Acad.Sc., 69, 493
JÉDLIČKA, V. (1930)	Das Blutbild des Rindes in den ersten Lebenswochen Dtsch.tierärztl.Wschr., 38, 424
JONES, W.F. u. M. FINLAND (1957)	Sulfamethoxypyridazine and Sulfa-Chloropyridazine Ann.N.Y.Acad.Sc., 69, 473

KÖRTE, I. (1960) Untersuchungen über die Blut- und Harnkonzentration des Sulfamethoxypyridazin beim Hund Vet.med.Diss. Gießen

KUPFERSCHMIED, H. (1957) Untersuchungen über den Hämoglobin- u. Erythrozytengehalt des Rinderblutes mit besonderer Berücksichtigung verschiedener Altersklassen Zbl.Vet.med., 4, 983

LEPPER, M.H., SIMON, A.J. u. C.J. MARIENFELD (1957) Use of Sulfamethoxypyridazine in the Prevention of Streptococcal Infections in Rheumatic Patients Ann.N.Y.Acad.Sc., 69, 485

LITCHFIELD, J.T. jr. (1960) Laboratory Experiences with Sulfamethoxypyridazine Antibiotics and Chemotherapia 8, 2

MÄNNEL, J. (1960) Klinischer Erfahrungsbericht über die Behandlung von Gallenwegserkrankungen mit Lederkyn, einem langwirkenden Sulfonamid Therap.Umschau, Bern, 17, 186

MARSHALL, E.K. jr. (1937) Determination of Sulfanilamide in Blood and Urine J.Biol.Chem., Baltimore, 122, 263

NEIPP, L. u. R.L. MAYER (1957) Experimental Activities of New Sulfonamides Ann.N.Y.Acad.Sc., 69, 448

NICHOLS, R.L. u. M. FINLAND (1957) Absorption and Excretion of Sulfamethoxypyridazine: a New, Longacting Antibacterial Sulfonamide J.Laborat.Clin.Med., S.Louis 49, 410

NOHLEN, A. u. H. SCHÖNFELD (1958) Klinische Erfahrungen mit Sulfamethoxypyridazin Dtsch.med.J., 9, 509

PRLINA, J.M., DAHLEN, C.P. u. A.J. BISCHOFF (1958) Sulfamethoxypyridazin, a New Sulfonamide for Urinary Infections Antibiot.Med.Clin.Therap.,5, 242

RENTSCHNIK, P. (1958) Nouveaux sulfonamidés et sulfonamidés-retard
Schweiz.med.Wschr., 88, 362

RENTSCHNIK, P. (1959) Modern Sulfonamide Therapy
Med.and Hyg., 426, 179

RIEDEL, G. (1959) Klinische Erfahrungen mit einem neuartigen Sulfonamid (3-sulfanilamido-6-methoxypyridazin, "Lederkyn") bei Erkrankungen der ableitenden Harnwege
Fortschr.Med., 77, 157

ROEPKE, R., MAREN, Th.H. u. E. MAYER (1957) Experimental Investigations of Sulfamethoxypyridazine
Ann.N.Y.Acad.Sc., 69, 457

ROSS, S., AHRENS, W.E. u. E.A. ZAREMBA (1957) Sulfamethoxypyridazine, a Long-acting Sulfonamide; Some Preliminary and Laboratory Observations in Infants and Children
Ann.N.Y.Acad.Sc., 69, 501

SANCHEZ, F.R., SANCHEZ, A.R., ACEVES, R. u. E.N. GRANDA (1958) The Use of Sulfamethoxypyridazine (Kynex) in the Treatment of Infections Diseases
Antibiot.Med.Clin.Therapy, 5,437

SCHOOG, M. (1958) Zur Resorption und Ausscheidung von Sulfamethoxypyridazin
Arzneimittel-Forsch., 8, 197

SHETH, U.K., KULKARNI, B.S. u. P.G. KAMATH (1958) Sulfamethoxypyridazin, a New Longacting Sulfonamide. A Study of Blood-Levels in Adults with Different Dose Schedules
Antibiot.Med.Clin.Therap. 5,604

SHIDLOVSKI, B.A., PRIGOT, A. u. R. TURELL (1957/1958) The Effect of Sulfamthoxypyridazin on the Intestinal Flora of Man
Antibiot.Ann., 651

SINELL, H.J. (1954) Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit des Supronals bei Pferden
Vet.med.Diss.F.U. Berlin

SONGCO, R.S., ESTRADA, F.A., deLEON, A. u. M.G. deLEON (1957) Sulfamethoxypyridazin in Bacterial Respiratory Infections in Children
J.Phillipine Med.Ass., 33, 520

STOLZ, A. (1944) — Veränderungen im Blutbild bei Sulfonamidgaben
Dtsch.tierärztl.Wschr., 52/50, 218

VINNICOMBE, H. (1958) — Assessment of Toxicity of a New Sulfonamide, Sulfamethoxypyridazine (Kynex)
Antibiot.Med.Clin.Therap.,5, 474

WALKER, W.F. u. M. HAMBURGER — Clinical Experiences with Sulfamethoxypyridazine
Ann.N.Y.Acad.Sc., 69, 509

WEIHL, C. (1958) — Sulfamethoxypyridazine: A New Sulfonamide for Pediatric Outpatients
Antibiot.Med.Clin.Therap.,5, 163

WELSH, M., SCHROEDER, C.R., BROMAN, D.F., REDDIN, L., BURKHART, R. u. P. LANGER (1946) — The Fate of 1/2gr/lb Bodyweight of 7 Sulfonamides in 7 Animal Species
Proceed.U.S.Livest.Sanitary Ass. 213-234

Lebenslauf.

Am 27. Dezember 1934 wurde ich, Karin Dehrmann, als Tochter des Dipl.-Ing. Rudolf Dehrmann und seiner Ehefrau Hanna Dehrmann, geb. Wachsmuth, in Gleiwitz geboren.

Nach vierjähriger Grundschulausbildung in Berlin-Friedenau und Zoppot besuchte ich im Oktober 1945 die Bettina-von-Arnim-Schule in Berlin-Wilmersdorf und kurz darauf die Cäcilienschule in Oldenburg (i.O.) bis Juni 1950. Meine weitere Schulausbildung erhielt ich auf dem Schiller-Realgymnasium in Frankfurt/Main, wo ich im März 1954 die Reifeprüfung ablegte.

Meine Immatrikulation erfolgte zum Sommersemester 1954 an der Medizinischen Fakultät der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/Main. Vom Wintersemester 1954/55 bis zum Sommersemester 1956 studierte ich an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Hochschule Gießen, wo ich am 26. April 1956 die tierärztliche Vorprüfung ablegte. An der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin setzte ich mein Studium fort und bestand dort im Juli 1959 die tierärztliche Prüfung.

Vom 1. September 1959 bis 29. Februar 1960 absolvierte ich meine Praktikantenzeit an der Klinik für Tiergeburtshilfe und Klauentierkrankheiten der Freien Universität Berlin und erhielt danach meine Approbation als Tierärztin. An derselben Klinik war ich vom 1. April 1960 bis zum 30. September 1961 als wissenschaftliche Hilfsassistentin tätig. Seit dem 10. Oktober 1961 bin ich als wissenschaftliche Mitarbeiterin bei der Firma Cyanamid G.m.b.H. München beschäftigt.